

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Mogamulizumab

Datum der Veröffentlichung: 15. September 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte.....	17
2.3.1 Mortalität.....	18
2.3.2 Morbidität.....	18
2.3.3 Lebensqualität	28
2.3.4 Sicherheit	33
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	35
2.4 Statistische Methoden	35
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	38
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	40
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	40
3.2 Mortalität	44
3.3 Morbidität	44
3.4 Lebensqualität	47
3.5 Sicherheit.....	51
3.5.1 Zusammenfassung der UE	51
3.5.2 Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades.....	54
3.5.3 Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3	58
3.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	60
3.5.5 UE von besonderem Interesse	61
3.6 Subgruppenanalysen.....	61
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	62
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mogamulizumab	62
4.2 Design und Methodik der Studie	62
4.3 Mortalität	63
4.4 Morbidität	64
4.5 Lebensqualität	65
4.6 Sicherheit.....	66
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	68
Referenzen	70
Anhang	72
Abbildungen.....	76

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudie MAVORIC.....	9
Tabelle 3: Protokolländerungen	13
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Mogamulizumab	16
Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MAVORIC	17
Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie MAVORIC.....	35
Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie MAVORIC	38
Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MAVORIC	38
Tabelle 9: Allgemeine Angaben der Studie MAVORIC	40
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie MAVORIC.....	41
Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie MAVORIC	43
Tabelle 12: Gesamtüberleben in der Studie MAVORIC, ITT-Population	44
Tabelle 13: Veränderung des Pruritus auf NRS in der Studie MAVORIC, ITT-Population	45
Tabelle 14: Veränderung der VAS des EQ-5D in der Studie MAVORIC, ITT-Population	46
Tabelle 15: Ergebnisse der Symptomdomäne ¹⁾ des Skindex-29 in der Studie MAVORIC, ITT- Population	46
Tabelle 16: Veränderung des ItchyQol in der Studie MAVORIC, ITT-Population	47
Tabelle 17: Veränderung des Skindex-29 des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ in der Studie MAVORIC, ITT-Population	49
Tabelle 18: Veränderung des FACT-G in der Studie MAVORIC, ITT-Population	50
Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie MAVORIC, Safety-Population.....	52
Tabelle 20: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der beiden Studienarme in der Studie MAVORIC; Safety-Population	54
Tabelle 21: UE des Schweregrades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in einem der beiden Studienarme in der Studie MAVORIC; Safety-Population	58
Tabelle 22: SUE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der beiden Studienarme in der Studie MAVORIC; Safety-Population	60
Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MAVORIC	68
Tabelle 24: Ergebnisse für vollständiges Ansprechen der Haut in der Studie MAVORIC; ITT- Population	72
Tabelle 25: Responderanalysen der VAS des EQ-5D in der Studie MAVORIC, ITT-Population.....	73
Tabelle 26: Responderanalysen des FACT-G in der Studie MAVORIC, ITT-Population (Ereigniszeitanalysen)	73
Tabelle 27: Rücklaufquoten des FACT-G in der Studie MAVORIC, ITT-Population.....	74

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019; ITT-Set).....	76
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Studienteilnehmenden mit TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set).....	76
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Studienteilnehmenden mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set)	77
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Studienteilnehmenden mit schwerwiegenden TEAE in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set)	77

Abkürzungsverzeichnis

CCR4	C-C-Chemokinrezeptor 4
CFB	Change from Baseline
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CR	Complete Response
CSR	Clinical Study Report
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTCL	Cutaneous T-Cell Lymphoma
CTIVRS	ClinTrak Interactive Voice/Web Response System
EASI	Eczema Area and Severity Index
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECP	Extracorporeal Photophoresis
EMA	European Medicines Agency
EoS	End of Study
EOT	End of Treatment
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-3L	EuroQol 5 Dimensions 3 Level
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GRS	Global Response Score
HR	Hazard Ratio
IgG1	Immunglobulin G1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	Independent Review
ISCL	International Society for Cutaneous Lymphomas
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LCT	Large cell transformation
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MF	Mycosis fungoides
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
mSWAT	Modified Severity Weighted Assessment Tool
MW	Mittelwert

N	Anzahl
NB	Nutzenbewertung
NRS	Numerical rating scale
PD	Progressive Disease
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response
PRO	Patient Reported Outcome
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PUVA	Psoralen plus UV-A-Therapie
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SS	Sézary-Syndrom
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

Mogamulizumab ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mogamulizumab zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Mogamulizumab in seiner Sitzung am 08. September 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit dem Schreiben vom 11. Juni 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 15. September 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Mogamulizumab (Poteligeo®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- Zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für Nutzenbewertung
<i>Studien zum Wirkstoff</i>				
Studie MAVORIC (0761-010) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Zur Nutzenbewertung wird die zulassungs begründende Studie MAVORIC herangezogen (Tabelle 1). Darüber hinaus wurden vom pU keine Daten vorgelegt.

Zur Nutzenbewertung für Mogamulizumab wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Mogamulizumab
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie MAVORIC (0761-010) [13]
- Publikation zu Mogamulizumab [11]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Mogamulizumab basieren auf der Zulassungsstudie MAVORIC (0761-010). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Zulassungsstudie MAVORIC

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie MAVORIC ist eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Mogamulizumab bei vorbehandelten Erwachsenen mit MF oder SS im Vergleich zu Vorinostat.</p> <p>Die Studie umfasste folgende Studienperioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screeningperiode: Bis zu 30 Tage vor Behandlungsbeginn

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlungsperiode: Bis Abbruch der Therapie aufgrund von Progression, Unverträglichkeit gegenüber der Studienmedikation oder inakzeptabler Toxizität • Nachbeobachtungsperiode: Unerwünschte Ereignisse für 90 Tage nach Beendigung der randomisierten Behandlung oder bis zum Beginn einer alternativen CTCL-Therapie; Gesamtüberleben fortlaufend alle 3 Monate bis zu einer Gesamtbeobachtungsdauer von mindestens 2 Jahren. <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten, die bei der Vorbehandlungsvisite, d. h. zum Zeitpunkt des Abgebens der Einwilligungserklärung, ≥ 18 Jahre alt waren, außer in Japan, wo die Patientinnen/Patienten ≥ 20 Jahre alt waren • Histologisch bestätigte Diagnose der MF oder des SS <ul style="list-style-type: none"> ○ Für SS (definiert als Erfüllen der T4- und B2-Kriterien), bei der die Hautbiopsie nur suggestive, aber keine diagnostischen histopathologischen Befunde liefert, darf die Diagnose entweder auf Grundlage einer Lymphknotenbiopsie oder auf Erfüllen des B2-Kriteriums inklusive einer Übereinstimmung des Klons im Blut mit dem in der Haut gestellt werden [14] • Krankheitsstadium IB, IIA, IIB, III und IV [14] • Patientinnen/Patienten, bei denen mindestens eine vorherige systemische Behandlung (z. B. Interferon, Denileukin diftitox, Bexaroten, Photopherese, anti-neoplastische Chemotherapie etc.) erfolglos war. Psoralen-plus-Ultraviolettlicht-Therapie (PUVA) wurde nicht als systemische Therapie berücksichtigt. • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus ≤ 1 • Auflösung aller klinisch signifikanten toxischen Effekte vorheriger Krebstherapien zu einem Grad ≤ 1 gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.0 (NCI-CTCAE, v.4.0) <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktuelle Belege für eine großzellige Transformation (large cell transformation; LCT). Bei Patientinnen und Patienten mit klinischen Befunden, die auf eine LCT hindeuten, muss eine Biopsie innerhalb von 4 Monaten vor Zyklus 1 Tag 1 durchgeführt worden sein, um eine Transformation der Krankheit auszuschließen. Patientinnen/Patienten mit einer Vorgeschichte von LCT, bei denen jedoch aktuell keine aggressive Erkrankung und keine Belege für eine LCT in den pathologischen Befunden der Haut oder der Lymphknoten vorliegen, konnten in die Studie eingeschlossen werden. • In den letzten 2 Jahren mit einem bösartigen Tumor diagnostiziert. Allerdings konnten Patientinnen/Patienten mit Nicht-Melanom-Hautkrebs, Melanom in situ, lokalem Prostatakrebs mit aktuellem Prostata-spezifischem Antigen $< 0,1$ ng/ml, behandeltem Schilddrüsenkrebs oder Zervixkarzinom in situ oder duktalem/lobulärem Brustkrebs in situ innerhalb der letzten 2 Jahre eingeschlossen werden, sofern aktuell keine Belege für die Erkrankung vorlagen. • Klinische Belege für Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) • Psychiatrische Krankheit, Behinderung oder soziale Situation, die die Sicherheit oder Fähigkeit zur Einwilligungserklärung der/s Patientin/Patienten beeinträchtigt oder das Einhalten der Studienbestimmungen einschränkt. <p>Bedeutende unkontrollierte zwischenzeitlich auftretende Krankheit, einschließlich, aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Unkontrollierte Infektion, die Antibiotika erfordert

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Klinische bedeutende Herzerkrankung (Klasse III oder IV gemäß der Klassifizierung der New York Heart Association (NYHA)) ○ Instabile Angina pectoris ○ Angioplastie, Stent-Prozedur oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten ○ Unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 100 mmHg, festgestellt bei 2 aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von 1 Woche) trotz anti-hypertonischer Medikation ○ Klinisch bedeutsame Herzrhythmie oder ○ Unkontrollierter Diabetes. • Bekanntes oder positiv getestetes humanes Immunodefizienz-Virus (HIV), humanes T-Zell lymphotropisches Virus (HTLV-1), Hepatitis B oder Hepatitis C • Aktiver Herpes simplex oder Herpes Zoster. Patientinnen/Patienten unter Herpes-Prophylaxe, die mindestens 30 Tage vor der Vorbehandlungsvisite mit der Medikation begonnen hatten und keine aktiven Zeichen einer aktiven Infektion aufwiesen und deren letzte aktive Infektion mehr als 6 Monate zurücklag, konnten in die Studie eingeschlossen werden und setzten die verschriebene Medikation während der Studie fort. • Vorherige allergische Reaktion gegen monoklonale Antikörper oder andere therapeutische Proteine • Bekannte aktive Autoimmunerkrankung (z. B. Morbus Graves, systemischer Lupus erythematosus, rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasis) • Vorherige Behandlung mit Mogamulizumab • Vorherige Behandlung mit Vorinostat. Patientinnen/Patienten, die für eine kurze Zeit Vorinostat erhalten hatten, unter dieser Therapie keinen Progress und keine intolerablen Toxizitätserscheinungen aufwiesen, aber wegen eines anderen Grundes (z. B. Komorbidität) die Therapie beendet hatten, konnten nach Absprache mit dem Medical Monitor in die Studie eingeschlossen werden. • Patientinnen/Patienten, die in den 4 Wochen (2 Wochen für hautgerichtete Therapien inklusive topischer Therapien und Bestrahlung) vor der Vorbehandlungsvisite irgendeine gegen den zugrundeliegenden Krebs oder irgendeine experimentelle Therapie erhalten hatten. Allerdings konnten Patientinnen und Patienten mit rasch fortschreitender bösartiger Erkrankung vor Ablauf dieser Zeit nach Absprache mit dem Medical Monitor in die Studie eingeschlossen werden. • Patientinnen/Patienten, die seit mindestens 4 Wochen auf eine stabile Dosis eines niedrig dosierten systemischen Kortikosteroids (≤ 20 mg Prednison-Äquivalent) eingestellt waren, konnten die Anwendung fortführen, obwohl das ärztliche Prüfpersonal dazu angehalten war, die Anwendung während der Studie auf die niedrigste tolerable Dosis auszuschleichen. Die Neueinstellung auf systemische Kortikosteroide oder die Dosissteigerung während der Studie waren nicht erlaubt, außer um eine Infusionsreaktion zu behandeln. Patientinnen/Patienten durften intra-artikuläre Kortikosteroidinjektionen, intraokulare Kortikosteroidtropfen, Inhalation oder intranasale Kortikosteroide und Ersatzdosierungen von systemischen Kortikosteroiden nach Bedarf erhalten. • Patientinnen/Patienten, die seit mindestens 4 Wochen auf eine stabile Dosis eines mittel- oder hochdosierten topischen Kortikosteroids eingestellt waren, konnten die Anwendung fortführen, obwohl das ärztliche Prüfpersonal dazu angehalten war, die Anwendung während der Studie auf die niedrigste tolerable Dosis

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>auszuschleichen. Die Neueinstellung auf topische Kortikosteroide während der Studie war nicht erlaubt, außer um einen akuten Ausschlag zu behandeln.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Allogene Transplantation in der Vorgeschichte • Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation innerhalb von 90 Tagen vor der Vorbehandlungsvisite • Patientinnen/Patienten, die auf ein immunmodulatorisches Arzneimittel gegen begleitend oder zwischenzeitlich auftretende Krankheiten außer T-Zell-Lymphomen eingestellt waren oder die eines dieser Arzneimittel innerhalb von 4 Wochen vor der Behandlung erhalten haben, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden: niedrigdosiertes oder orales Methotrexat, Azathioprin, i.v. Immunglobulin, niedrigdosiertes oder orales Cyclophosphamid, Ciclosporin, Mycophenolat, Infliximab, Etanercept, Leflunomid, Adalimumab, Lenalidomid, Abatacept, Rituximab, Anakinra, Interferon-β, IL-2 und Natalizumab.
Intervention und Zahl der Patienten und Patienten	<p>372 Patientinnen/Patienten randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsgruppe (Mogamulizumab): N = 186 • Kontrollgruppe (Vorinostat): N = 186
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort 59 Zentren in 11 Ländern (Australien, Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten von Amerika (USA))</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste/r Patient/in mit Studienmedikation behandelt: 12.12.2012 • Letzte/r Patient/in mit Studienmedikation behandelt: 29.01.2016 • Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse: 31.12.2016 • Datenbanksperre: 02.03.2019
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (PFS) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Ansprechrate (ORR) • Dauer des Ansprechens (DOR) • Rückfälle • Bewertung der Verbesserung der Lebensqualität anhand der Instrumente Skindex-29, FACT-G und EQ-5D-3L • Pruritus-Bewertung (Likert-Skala und ItchyQoI) • Sicherheit • Immunogenität <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) für Personen mit rezidiertem oder refraktärem CTCL • Explorative Bewertung der Expositions-Wirkungs-Beziehungen
Subgruppenanalysen	<p>Gemäß SAP wurden explorative Subgruppenanalysen für das PFS gemäß der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals in der ITT-Population sowie im Wirksamkeits-Set durchgeführt und als Forest Plot der Hazard Ratios (HR) präsentiert. Die folgenden Subgruppenfaktoren wurden untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitstyp (MF vs. SS)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsstadium (IB/II vs. III/IV) • Blutbeteiligung (ja vs. nein) • Region (USA vs. Japan vs. Rest der Welt) • Altersgruppe (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich vs. weiblich) • Ethnie (schwarz vs. afro-amerikanisch, weiß, andere) • LDH (normal vs. erhöht)

Abkürzungen: CCR4-Expressionsstatus: CC chemokine receptor 4, chemokine (C-C motif) receptor 4-Expressionsstatus; CTCL: Cutaneous T-Cell Lymphoma; EQ-5D-3L: 3-Level-Version des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; LDH: Lactatdehydrogenase; ITT: Intention to treat; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Das Original-Studienprotokoll der Studie MAVORIC wurde am 19. Juni 2012 veröffentlicht und wurde mehrfachen Änderungen unterzogen. Insgesamt gab es 8 Amendments. Wesentliche Veränderungen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Protokolländerungen

Version	Wesentliche Änderung
Originalprotokoll	/
Version 1.0 vom 09. Juli 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Festlegung, dass bei Patientinnen/Patienten, die eine Komplettremission erzielen, in beiden Studienarmen die Behandlung bis Progression oder für mindestens 12 Monate fortgeführt werden kann • Festlegung, dass Patientinnen/Patienten im Mogamulizumab-Arm, die eine Komplettremission erzielen und deren Behandlung fortgeführt wird, Mogamulizumab weiterhin jede zweite Woche erhalten statt einem Wechsel zur monatlichen Gabe • Festlegung, dass Patientinnen/Patienten für die Erhebung des OS mindestens für 2 Jahre nach Beginn der Behandlung beobachtet werden
Version 2.0 vom 19. Februar 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschlusskriterium 3: Festlegung, dass für Patientinnen/Patienten mit Sézary-Syndrom (SS), bei denen die Biopsie zur Diagnose histopathologischer Merkmale nicht geeignet sein könnte, die Diagnose auf Basis entweder einer Lymphknotenbiopsie oder des Erfüllens des B2-Kriteriums inklusive eines Klonen im Blut, der dem in der Haut entspricht, gestellt werden kann ○ Einschlusskriterium 9: Erlaubnis, dass Patientinnen/Patienten mit Gilbert-Syndrom an der Studie teilnehmen können, ohne die Voraussetzung hinsichtlich des Bilirubin-Spiegels zu erfüllen ○ Ausschlusskriterium 1: Ausschluss von Patientinnen/Patienten, bei denen eine großzellige Transformation des SS vorliegt ○ Ausschlusskriterium 13: Klarstellung der Auswaschperiode für vorherige hautgerichtete und systemische Therapien ○ Ausschlusskriterium 18: Klarstellung des Ausschlusses von Patientinnen/Patienten, die immunmodulatorische Arzneimittel einnehmen • Festlegung des erlaubten Dosisintervalls von Mogamulizumab im ersten Behandlungszyklus

Version	Wesentliche Änderung
	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung der Screening-Periode (von 14 auf 28 Tage), um die benötigte Zeit für die Erhebung der Daten vor Tag 1 besser widerzuspiegeln • Anpassung des statistischen Analyseplans (SAP) wie folgt, um die Wahrscheinlichkeit zu steigern, den primären Endpunkt zu erreichen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Steigerung der Power der primären Analyse auf 90 % ○ Änderung der geschätzten Zahl eingeschlossener Patientinnen/Patienten und der Studiendauer mit folgender Festlegung: Einschluss von Patientinnen/Patienten und Nachbeobachtung wird fortgeführt, bis 255 PFS-Ereignisse beobachtet werden; geschätzte Rekrutierung von 317 Patientinnen/Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten; Maximaldauer der Studie von 24 Monaten nach erster Dosis für die/den letzte/n eingeschlossene/n Patientin/Patienten ○ Einfügen von Verweis auf ein Data Safety Monitoring Board, das die Patientensicherheit während der Studie beaufsichtigt
Version 3.0 vom 03. April 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Update der Stadienkriterien (Appendix 1 des Studienprotokolls) auf Basis der derzeit gültigen internationalen Ansprechkriterien bei Mycosis fungoides (MF) und SS (siehe Olsen et al. 2011)
Version 4.0 vom 14. November 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschlusskriterium 2: Festlegung, dass japanische Patientinnen/Patienten, die mindestens 20 Jahre alt sind, eingeschlossen werden können ○ Einschlusskriterium 4: Klarstellung, dass eine Hautbiopsie, falls erforderlich, vor Ort durchgeführt werden muss, um eine histologisch bestätigte Diagnose von MF oder SS innerhalb von 3 Monaten nach der Vorbehandlungsvisite zu stellen und das Einschlusskriterium zu erfüllen ○ Einschlusskriterium 15: Anpassung der Definition von postmenopausalen Frauen, um mit der „Richtlinie für die Industrie -M3(R2)“ der Internationalen Konferenz für Harmonisierung in Einklang zu sein ○ Ausschlusskriterium 2: Korrektur des maximal erlaubten Prostata-spezifischen Antigenspiegels bei Patienten mit lokalem Prostatakrebs ○ Ausschlusskriterium 12: Nach Konsultation des medizinischen Monitors festgelegt, dass Patientinnen/Patienten mit eingeschränkter Exposition gegenüber Vorinostat an der Studie teilnehmen dürfen • Festlegung, dass die Behandlung mit Mogamulizumab abzubrechen ist, wenn bei Patientinnen/Patienten nach Re-Exposition mit Mogamulizumab eine Infusionsreaktion mit Schweregrad ≥ 2 oder eine echte Hypersensitivitätsreaktion (i. e. allergische Reaktion) mit Schweregrad ≥ 2 auftritt • Festlegung, dass die Vorbehandlungsphase für die Screening-Untersuchungen 30 Tage ist
Version 5.0 vom 05. März 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der Ein- und Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einschlusskriterium 3/Ausschlusskriterium 1: Die Notwendigkeit einer Hautbiopsie innerhalb von 3 Monaten nach der Pre-Treatment-Visite zur Bestätigung der Diagnose wurde aus Einschlusskriterium 3 entfernt, und Ausschlusskriterium 1 wurde ergänzt, um zu spezifizieren, dass Patientinnen/Patienten mit klinischen Anzeichen, die eine large cell transformation (LCT) vermuten lassen, innerhalb von 4 Monaten vor Zyklus 1/Tag 1 eine Biopsie erhalten sollten, um eine Transformation der Krankheit auszuschließen

Version	Wesentliche Änderung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Einschlusskriterium 5: Klarstellung, dass sowohl rezidierte als auch refraktäre Patientinnen/Patienten eingeschlossen werden können ○ Einschlusskriterium 5: Spezifizierung, dass Patientinnen/Patienten, deren vorherige Therapie nur PUVA umfasste, nicht eingeschlossen werden können, da PUVA nicht als systemische Therapie angesehen wird ● Spezifizierung, dass Patientinnen/Patienten mit rasch voranschreitender Krankheitsprogression vor der 2-wöchigen Wash-out-Phase auf Mogamulizumab umgestellt werden können ● Empfehlung ergänzt, dass bei allen Patientinnen/Patienten eine Vorbehandlung mit Acetaminophen oder Paracetamol oral und Diphenhydramin 50 mg i.v. (oder ein äquivalentes Anti-Histamin) vor der ersten Mogamulizumab-Infusion und bei Patientinnen/Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion aufgetreten ist, vor jeder folgenden Infusion stattfindet ● Spezifizierung, dass alle Patientinnen/Patienten, bei denen eine Infusionsreaktion vom Schweregrad 4 aufgetreten ist, die Studie abbrechen sollen ● Spezifizierung, dass alle Patientinnen/Patienten, bei denen ein schwerwiegender Hautausschlag aufgetreten ist, die Studie abbrechen sollen
Version 6.0 vom 06. März 2015	<ul style="list-style-type: none"> ● Klarstellung der Kriterien für die Fortsetzung der Behandlung in Fällen, bei denen Krankheitsprogressions- oder Rezidiv-Kriterien erfüllt sind, der klinische Eindruck jedoch unklar ist ● Klarstellung, dass die Baseline-Werte für Crossover-Patientinnen/Patienten diejenigen Werte sind, die am nächsten vor der ersten Mogamulizumab-Infusion bestimmt worden sind ● Klarstellung, dass Patientinnen/Patienten mit einem eindeutigen Anstieg des mSWAT-Werts die Behandlung bis zu anschließenden Messungen zur Bestätigung eines Progresses oder Rezidivs fortsetzen können
Version 7.0 vom 09. März 2016	<ul style="list-style-type: none"> ● Textanpassung, um Patientinnen/Patienten, die sich zum Cut-off der primären Analyse noch in der Studie befanden, die Weiterführung der Studienbehandlung zu ermöglichen; die Studie kann daher über diesen Punkt hinaus fortgeführt werden.
Version 8.0 vom 20. Januar 2017	<ul style="list-style-type: none"> ● Basierend auf neuesten Publikationen bezüglich möglicher Komplikationen einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) bei Patientinnen/Patienten, die Mogamulizumab erhalten, Update der Nachbeobachtungsprozeduren, um die Dokumentation von Transplantatinformationen einschließlich UE/SUE und Begleitmedikation für alle Personen, die nach der Einnahme von Mogamulizumab eine HSCT erhalten, einzuschließen ● Einfügen eines neuen Abschnitts in das Protokoll, um Patientinnen/Patienten, die sich zum Cut-off der primären Analyse noch in der Studie befanden, die Weiterführung der Studienbehandlung zu ermöglichen und diese, abhängig von der Benachrichtigung durch den Sponsor, entsprechend des Behandlungsstandards der jeweiligen Institution für Messungen der Behandlungswirksamkeit weiter zu beobachten

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Mogamulizumab

Intervention	Kontrolle
Mogamulizumab, 1,0 mg/kg i.v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 (Zyklus 1) bzw. 1 und 15 (Zyklen > 1)	Vorinostat 400 mg, oral qd
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Beginn der Behandlung mit systemischen Steroiden oder die Erhöhung der Dosis während der Studie war nur zur Behandlung einer Infusionsreaktion zulässig. Personen, die zur Behandlung eines schweren Hautausschlags eine systemische Steroidtherapie benötigten, sollten von der Studie ausgeschlossen werden. • Der Beginn der Behandlung mit topischen Kortikosteroiden während der Studiendauer war nur zur Behandlung eines akuten Hautausschlags erlaubt. • Jede experimentelle Therapie oder Krebstherapie, einschließlich Bestrahlung und Phototherapie, mit Ausnahme der Studienmedikation • Jeder lebende oder abgeschwächte Lebendimpfstoff • Alternative Arzneimittel, insbesondere die Verwendung von Johanniskraut • Immunmodulatorische Mittel wie Methotrexat; Azathioprin; i.v. Immunglobulin; Cyclophosphamid; Cyclosporin; Mycophenolat; Infliximab; Etanercept; Adalimumab; Lenalidomid; Abatacept; Rituximab; Anakinra; Interferon-α; Interferon-β; IL-2 und Natalizumab • Andere gleichzeitige Histon-Deacetylase-(HDAC)-Hemmer, einschließlich Valproinsäure • Wenn immer möglich, sollte die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen können, vermieden werden. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hämatopoetische Wachstumsfaktoren und Erythropoese-stimulierende Substanzen (basierend auf den Schwellen- und Ziel-Hämoglobinwerten in den Leitlinien der American Society of Hematology (ASH)/American Society of Clinical Oncology (ASCO)) (Rizzo, 2010) wurden, sofern sie mit den regional genehmigten Verschreibungsinformationen übereinstimmen, nach Abschluss von Zyklus 1 zugelassen. • Patientinnen/Patienten, die mindestens 4 Wochen vor dem Besuch vor der Behandlung eine stabile Dosis eines niedrig dosierten systemischen Kortikosteroids (≤ 20 mg Prednisonäquivalent) erhielten, durften die Anwendung fortsetzen. Die Patientinnen/Patienten durften intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen, kortikosteroide Tropfen, Inhalation oder nasale Kortikosteroide und Ersatzdosen von systemischen Kortikosteroiden nach Bedarf erhalten. • Die prophylaktische Behandlung der infektiösen Komplikationen des T-Zell-Lymphoms war nach Ermessen des Untersuchers zulässig. • Patientinnen/Patienten, die Vorinostat und eine gleichzeitige Therapie mit Cumarinderivat-Antikoagulanzen erhielten, sollten auf Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und des International Normalized Ratio (INR) überwacht werden. • Influenza-Impfungen, die aus abgetöteten Viren oder Viruspartikeln bestanden, durften verabreicht werden. Die Patientinnen/Patienten sollten keinen Influenza-Impfstoff erhalten, der abgeschwächtes Lebendvirus enthielt. <p><u>Vorbehandlung im Mogamulizumab-Arm</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetaminophen/Paracetamol oral • Diphenhydramin 50 mg i.v. vor der ersten Mogamulizumab-Infusion bzw. bei Auftreten einer Infusionsreaktion vor jeder Infusion 	

Abkürzungen: ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASH: American Society of Hematology; HDAC: Histon-Deacetylase-Hemmer; i.v.: intravenös; INR: International Normalized Ratio; PT: Prothrombinzeit

Die empfohlene Dosierung gemäß Fachinformation beträgt 1 mg/kg Mogamulizumab als intravenöse Infusion über mindestens 60 Minuten. Die Anwendung erfolgt wöchentlich an den

Tagen 1, 8, 15 und 22 des ersten 28-tägigen Zyklus. Anschließend erfolgen die Infusionen alle zwei Wochen an den Tagen 1 und 15 jedes nachfolgenden 28-tägigen Zyklus bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität [12].

Der Zulassungsantrag von Vorinostat wurde am 13. Februar 2009 vom pU zurückgezogen, da der Nutzen des Wirkstoffes nicht die Risiken überwog. Der Wirkstoff besitzt daher keine europäische Zulassung im Anwendungsgebiet. Vorinostat ist in Deutschland demnach nicht zugelassen.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Tabelle 5 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie MAVORIC

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Progressionsfreies Überleben	Morbidität	Ja	Nein ¹⁾
Gesamtansprechrates (ORR)		Ja	Nein
Ansprechrates nach Kompartiment		Ja	Nein ²⁾
Vollständiges Ansprechen der Haut		Ja	Nein ²⁾³⁾
Dauer des Ansprechens		Nein	Nein
Pruritus (NRS)		Ja	Ja
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
ItchyQoL	Lebensqualität	Ja	Ja
Skindex-29		Ja	Ja
FACT-G		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ⁴⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt

²⁾ Nicht als Endpunkt präspezifiziert, aber im Dossier dargestellt.

³⁾ Erhebung nicht valide, aufgrund der gegebenen Patientenrelevanz wird der Endpunkt im Anhang dargestellt.

⁴⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Endpunkte progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrates (ORR) und Ansprechrates nach Kompartiment in der vorliegenden Operationalisierung und Indikation nicht als patientenrelevant bzw. valide eingeschätzt. Der Endpunkt vollständiges Ansprechen der Haut war kein präspezifizierter Endpunkt. Aufgrund der nicht validen Erhebung, jedoch gegebenen Patientenrelevanz wird der Endpunkt im Anhang dargestellt. Zudem wurde der Endpunkt Dauer des Ansprechens weder vom pU noch in der Nutzenbewertung als patientenrelevant eingeschätzt. Eine kurze inhaltliche Ausführung zu den betreffenden Endpunkten erfolgt in der jeweiligen Endpunktkategorie.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung:

Gesamtüberleben war definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tod wegen jeglicher Ursache, zensiert zum letzten Datum, an dem bekannt war, dass die Person noch lebte.

Erhebungszeitpunkte:

Der Endpunkt wurde kontinuierlich zu allen Studienvisiten erhoben. Screening, 1. Behandlungszyklus (Tag 1, 8, 15, 22, 26–28), Behandlungszyklen im ersten Jahr (Zyklen 2 bis 13 (Tag 1, 15, 26–28)), Behandlungszyklen im 2. Jahr (Zyklen 2 bis 13 (Tag 1, 15, 26–28)), Behandlungsende, Follow-up (alle Studienteilnehmenden oder das Studienpersonal werden alle 3 Monate (\pm 14 Tage) kontaktiert, um den Überlebensstatus nach Absetzen der Behandlung festzustellen).

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert und mit einer Studiennummer versehen wurden. Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde für den Datenschnitt 31.12.2016 (Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse) und 02.03.2019 (Studienende, Datenbanksperre) erhoben.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.2 Morbidität

Progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt)

Der Endpunkt progressionsfreies Überleben wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung:*Beschreibung:*

Das PFS wurde definiert als Zeit vom Tag der Randomisierung bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression (progressive disease; PD) in mindestens einem der potentiell von MF oder SS betroffenen Kompartimente Haut, Blut, Lymphknoten und innere Organe oder bis zum Tod der Patientin / des Patienten aufgrund jeglicher Ursache. Die Diagnose einer Krankheitsprogression bei MF oder SS erfolgte gemäß den gemeinsamen CTCL-Ansprechkriterien der International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL), des United States Cutaneous Lymphoma Consortiums (USCLC) und der Cutaneous Lymphoma Task Force der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [14]. Gemäß den Kriterien von ISCL und EORTC erfolgt die Befundung in der Haut dabei auf Grundlage des modified Severity Weighted Assessment Tools (mSWAT), in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von Computertomographien (CT) und im Blut auf Grundlage der Ergebnisse der Durchflusszytometrie. Anhand der Befunde in den einzelnen Kompartimenten wird das globale zusammengesetzte Ansprechen (global composite response) bestimmt, auf dessen Grundlage dann sowohl das Vorliegen einer Progression als auch das Ansprechen auf die Therapie diagnostiziert wird.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der im Endpunkt „Gesamtüberleben“ abgebildet ist; Gesamtüberleben wird als patientenrelevant erachtet. Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Gesamtansprechrare (ORR)

Der Endpunkt ORR wird in der Nutzenbewertung für die Kompartimente Blut gemäß Durchflusszytometrie und Lymphknoten/innere Organe gemäß CT aufgrund mangelnder Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Beurteilung dieser Kompartimente basiert auf Laborparametern. Das Ansprechen des Kompartimentes Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt, wird jedoch aufgrund mangelnder Validierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:*Beschreibung:*

Die Gesamtansprechrare innerhalb der Studie wurde definiert als Anteil aller randomisierten

Patientinnen/Patienten, die auf die Studienbehandlung angesprochen haben (komplettes Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) gemäß Global Composite Response (GCR)).

Das Ansprechen stellt einen kombinierten Endpunkt innerhalb der Studie dar und wurde mit dem modified Severity Weighted Assessment Tool (mSWAT) für die Einschätzung der Haut, in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von computertomographischen (CT) Bildern und im Blut basierend auf den Ergebnissen der Durchflusszytometrie bewertet.

Die Einschätzung der Haut erfolgte mittels mSWAT, welcher ein gewichteter Score aller Hautveränderungen (Patches, Plaques und Tumoren) auf der Körperoberfläche darstellt [14]. Das mSWAT berücksichtigt unterschiedliche Gewichtungsfaktoren für die Erscheinungsformen Patches, Plaques und Tumoren und wurde als Weiterentwicklung des Severity Weighted Assessment Tools (SWAT) konzipiert [16]. Hierzu wurde die gesamte Körperoberfläche in 12 Areale geteilt, denen Prozentanteile entsprechend der Größe der Handfläche zugeordnet wurden. Zudem wurde der Art der Hautveränderung (Patch, Plaque, Tumor) ein Gewicht zugeordnet, um die Schwere der Hautveränderung abzubilden. Die Ansprechkriterien der Haut gemäß mSWAT waren wie folgt definiert:

- Komplettes Ansprechen: 100 % Verringerung der Hautläsionen
- Partielles Ansprechen: 50–99 % Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patientinnen/Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
- Stabile Erkrankung: < 25 % Steigerung oder < 50 % Verringerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline ohne neue Tumore (T3) bei Patientinnen/Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit
- Progress der Erkrankung: ≥ 25 % Steigerung der Hautkrankheit im Vergleich zu Baseline oder neue Tumore (T3) bei Patientinnen/Patienten mit ausschließlich T1-, T2- oder T4-Hautkrankheit oder Verlust des Ansprechens: Bei denjenigen mit CR oder PR Steigerung des Hautwerts auf mehr als die Summe aus dem niedrigsten gemessenen Wert plus 50 % des Baseline-Werts
- Rückfall: Jegliches Wiederauftreten der Krankheit bei denjenigen mit CR

Blut gemäß Durchflusszytometrie: Eine periphere Blutprobe wurde verwendet, um zirkulierende maligne T-Zellen und weitere Immunzellen im Blut zu beurteilen. Das Ansprechen des Kompartiments „Blut“ konnte die Ausprägungen „komplettes Ansprechen“, „partielles Ansprechen“, „stabile Erkrankung“, „Progress der Erkrankung“ oder „Rückfall“ annehmen.

Lymphknoten und innere Organe gemäß CT: Die Grundtumorlast wurde innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments durch CT von Hals, Brust, Bauch und Becken bestimmt. Das Ansprechen der Kompartimente „Lymphknoten und innere Organe“ konnte jeweils die Ausprägungen „komplettes Ansprechen“, „partielles Ansprechen“, „stabile Erkrankung“, „Progress der Erkrankung“, „Rückfall“ oder „nicht befundbar“ annehmen.

Anhand der Befunde in den einzelnen Kompartimenten wurde das globale zusammengesetzte Ansprechen (global composite response) bestimmt, auf dessen Grundlage dann sowohl das Vorliegen einer Progression als auch das Ansprechen auf die Therapie diagnostiziert wurde. Der Global Response Score (GRS) konnte die Ausprägungen „komplettes Ansprechen“, „partielles Ansprechen“, „stabile Erkrankung“, „Progress der Erkrankung“ oder „Rückfall“ annehmen.

Aufgrund der Hautbeteiligung als primäres Symptom bei CTCL musste bei einem globalen Ansprechen nach GRS zumindest ein partielles Ansprechen der Haut vorliegen.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Die Gesamtansprechrates umfassen das Ansprechen nach dem GRS. Dabei wird das Ansprechen der Lymphknoten und der inneren Organe bildgebend und das Ansprechen des Blutes über Laborparameter erhoben. Somit basiert die Erhebung des Ansprechens in diesen Kompartimenten auf Laborparametern und bildgebenden Befunden ohne Bezug zur Symptomatik und wird als nicht patientenrelevant bewertet.

Bezogen auf die Beteiligung der Haut setzt das Gesamtansprechen anhand der maßgeblichen ISCL/EORTC-Kriterien zwingend ein komplettes bzw. partielles Ansprechen der Haut nach mSWAT unter Bewertung durch das Prüfpersonal voraus. Für die Bestimmung des Gesamtansprechens ist demnach ein Rückgang der äußerlich sichtbaren und häufig schmerzenden oder juckenden Hautsymptome eine notwendige Voraussetzung. Das Ansprechen der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt. Siehe Endpunktbewertung „Vollständiges Ansprechen der Haut“.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz des Ansprechens für die Kompartimente Blut gemäß Durchflusszytometrie und Lymphknoten / innere Organe gemäß CT wird die Validität dieser Komponenten nicht beurteilt.

Das Ansprechen der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt. Jedoch legte der pU hinsichtlich der Verwendung des mSWAT zur Beurteilung der kutanen Krankheitslast keine aussagekräftigen Untersuchungen zur Validität und Reliabilität des Instrumentes vor. Es ist unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden. Informationen zur Interrater-Reliabilität liegen nicht vor, sodass die Fragen nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperregion offenbleiben. Anhand der vorliegenden Informationen wird der mSWAT als ein nicht reliables und nicht valides Instrument zur Beurteilung der kutanen Erkrankungslast eingeschätzt.

Ansprechrates nach Kompartiment

Der Endpunkt Ansprechrates nach Kompartiment wird in der Nutzenbewertung für die Kompartimente Blut gemäß Durchflusszytometrie und Lymphknoten / innere Organe gemäß CT aufgrund mangelnder Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Beurteilung dieser Kompartimente basiert auf Laborparametern. Das Ansprechen des Kompartimentes Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt, wird jedoch aufgrund mangelnder Validierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung:*Beschreibung:*

Die Ansprechrates nach Kompartiment umfasst den Anteil der Patientinnen/Patienten, die auf die Behandlung angesprochen haben, nach potentiell von der Krankheit betroffenem Kompartiment. CR oder PR wurden gemäß ISCL/EORTC-Kriterien für das jeweilige Kompartiment einzeln bewertet. Die Einschätzung der Haut erfolgte auf Grundlage des modified Severity Weighted

Assessment Tools (mSWAT), in den Lymphknoten und den inneren Organen auf Grundlage von CT-Bildern und im Blut basierend auf den Ergebnissen der Durchflusszytometrie.

Die Operationalisierung der einzelnen Kompartimente entspricht der des Endpunkts ORR.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Siehe Ausführungen zu ORR.

Validität:

Siehe Ausführungen zu ORR.

Vollständiges Ansprechen der Haut

Der Endpunkt vollständiges Ansprechen der Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt. Trotz mangelnder Validierung erfolgt eine Ergebnisdarstellung im Anhang (siehe weitere Ausführungen im Anhang).

Operationalisierung:

Beschreibung:

Vollständiges Ansprechen der Haut umfasst den Anteil der Patientinnen/Patienten, die gemäß der ISCL/EORTC-Kriterien während der randomisierten Behandlungsphase der Studie ein vollständiges Ansprechen (CR) im Kompartiment Haut erzielten. Entsprechend der ISCL/EORTC-Kriterien liegt ein CR vor, wenn gemäß mSWAT-Wert eine Verringerung aller Hautläsionen um 100 % erzielt wurde. Das Ansprechen der Haut wurde zunächst vom ärztlichen Prüfpersonal bewertet. Ein unabhängiges, verblindetes Review der Bewertung des Ansprechens erfolgte auf Grundlage folgender Unterlagen: mSWAT-Wert gemäß der Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals, Ergebnisse der Biopsien, wenn diese für die Einschätzung der Krankheit geeignet waren, und standardisierte Hautfotografien.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Das vollständige Ansprechen des Kompartimentes Haut wird als patientenrelevant eingeschätzt wird jedoch aufgrund mangelnder Validierung ausschließlich im Anhang dargestellt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Der mSWAT ist ein Instrument zur Beurteilung des Hautzustandes bei Patientinnen/Patienten mit CTCL durch das ärztliche (Prüf)-Personal [14]. Dabei wird der prozentuale Anteil der betroffenen

Körperfläche (eingeteilt in 12 definierte Körperregionen) und die Befallsintensität (Patch, Plaque, Tumor) berücksichtigt.

Formel zur Berechnung:

mSWAT= Summe aus

- (von Patches betroffene % Gesamtkörperoberfläche) * (Gewichtungsfaktor Patch von 1) plus
- (von Plaques betroffene % Gesamtkörperoberfläche) * (Gewichtungsfaktor Plaque von 2) plus
- (von Tumoren betroffene % Gesamtkörperoberfläche) * (Gewichtungsfaktor Tumor von 4)

Es konnten keine Studien zur Testgüte des mSWAT identifiziert werden. Es liegen keine Informationen zur Interrater-Reliabilität vor, sodass die Frage nach der zuverlässigen Einschätzung der Intensität des Befalls und des Anteils der betroffenen Körperfläche nicht beantwortet werden kann. Zudem bleibt unklar, auf welcher Grundlage die Gewichtungsfaktoren für Patches, Plaques und Tumoren abgeleitet wurden.

Es liegen keine Informationen vor, ob und inwieweit die Patientenperspektive berücksichtigt wurde. Nachweise, die die Patientenrelevanz des mSWAT untermauern, fehlen.

Dauer des Ansprechens

Der Endpunkt Dauer des Ansprechens wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung:

Beschreibung:

Die Dauer des Ansprechens bei Patientinnen/Patienten mit bestätigtem Ansprechen (CR oder PR) war definiert als die Zeit vom Datum, an dem die Kriterien für CR/PR (je nachdem, was zuerst aufgezeichnet wurde) erfüllt waren, bis zum ersten Datum, an dem PD oder Tod objektiv dokumentiert wurde. Patientinnen/Patienten, die keinen Rückfall erlitten, wurden am Tag ihrer letzten Tumorbeurteilung zensiert (aus jedem beliebigen Kompartiment).

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Die Dauer des Ansprechens festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

Pruritus (NRS-Skala)

Der Endpunkt Pruritus (NRS-Skala) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung:

Die NRS-Skala für die Pruritus-Bewertung verwendet eine nummerierte Skala von 0 bis 10, um den Juckreiz für Pruritus zu messen, wobei 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz und 0 keinen Juckreiz anzeigt. Es handelt sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument.

Erhebungszeitpunkte:

In der Studie MAVORIC wurde der Pruritus mit der NRS-Skala zu Baseline und anschließend bis zum Ende der Behandlung alle vier Wochen erhoben.

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert und mit einer Studiennummer versehen wurden.

Klinische Relevanz:

Für die Ereigniszeitanalysen wurde die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung der Skalenwerte sowie des Gesamtwerts des Pruritus (NRS) auf Ebene des einzelnen Studienteilnehmenden anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID festgelegt. Darüber hinaus wurden vom pU zur Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung im Modul 4 die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges' g geprüft.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Die Erfassung der Morbidität mithilfe der Pruritus-NRS wird als patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Zur Beurteilung der Validität wurden vom pU keine Studien eingereicht. Die Erfassung des Juckreizes anhand der NRS mit Werten von 0 bis 10 entspricht einer Erfassung des Juckreizes anhand einer Numerical Rating Scale (NRS). Im Anwendungsgebiet CTCL liegen für die Bewertung des Pruritus auf der Likert-Skala derzeit keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Responderanalysen werden deshalb auf den innerhalb der Studienpopulation verteilungsbasierten

MID in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. In der NB wird die Effektstärke Hedges' g dargestellt.

Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D-VAS)

Der Endpunkt EQ-5D-VAS wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung:

Zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die EQ-5D-VAS herangezogen, eine visuelle Analogskala von 0 bis 100, auf der die Studienteilnehmenden ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand.

Erhebungszeitpunkte:

Der Endpunkt EQ-5D-VAS wurde zu Baseline und anschließend alle 8 Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert und mit einer Studiennummer versehen wurden.

Klinische Relevanz:

Für die Ereigniszeitanalysen wurde für die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung der EQ-5D-3L-VAS auf Ebene der einzelnen Studienteilnehmenden eine MID von 7 oder 10 Punkten bestimmt. Darüber hinaus wurden zur Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung im Modul 4 die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges' g geprüft.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Die Erfassung der Morbidität mithilfe der VAS des EQ-5D wird als patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die VAS des EQ-5D wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen. Die EQ-5D-VAS bildet den allgemeinen Gesundheitszustand ab und wird der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet und für die Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen keine Informationen zur MID der EQ-5D-VAS bei Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) vor. Der pU operationalisierte die EQ-5D-VAS als Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung bzw. Verbesserung. Die Zeit war definiert als die Zeit von

Beginn der Behandlung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung bzw. Verbesserung des Scores um mindestens 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert. Die vom pU gewählten Schwellenwerte von 7 Punkten und 10 Punkten entspricht der in der Literatur beschriebenen Spanne von 7 bis 10 Punkten, welche vom pU vorgelegt wurde [15]. Mittels verteilungs- und ankerbasierten Untersuchungen in einer Querschnittsstudie mit 534 Patientinnen/Patienten mit Krebserkrankungen, davon ca. 50 mit Lymphomen, wurden Spannen an Werten für eine MID von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten (je nach Anker) identifiziert [15]. Zur Ermittlung einer intra-individuellen Relevanzschwelle, die zur sinnvollen Interpretation von Ergebnissen von Responderanalysen benötigt wird, wäre eine Analyse mittels longitudinaler Daten besser geeignet als eine Analyse von Querschnittsdaten. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten für eine MID jedoch herangezogen, da der verwendete Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurde. Es gilt allerdings zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass eine intra-individuelle Veränderung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte eine klinisch relevante Veränderung bedeutet.

Insgesamt liegt eine sehr geringe Ergebnissicherheit der Daten vor, da von einer informativen Zensierung auszugehen ist, da die Daten nur bis EOT und nicht darüber hinaus erhoben wurden. Zudem sind die Daten nicht sinnvoll interpretierbar, bedingt durch die geringen Rücklaufquoten insgesamt sowie der stark unterschiedlichen Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der bestehenden Limitationen werden die im Dossier vorgelegten Responderanalysen daher ausschließlich im Anhang dargestellt.

Reduktion der Hautsymptome (Symptomdomäne des Skindex-29)

Der Endpunkt Skindex-29 wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung:

Der Skindex-29 ist ein Instrument zur Erfassung von Symptomen und Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er umfasst 29 Items, die sich in 3 Domänen gliedern:

1. Domäne „Symptome“: 7 Items
2. Domäne „Emotion“: 10 Items
3. Domäne „Funktion“: 12 Items

Die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet, die Domäne „Symptome“ der Endpunktkategorie „Morbidity“.

Die Antworten werden auf einer 5-Punkt-Likert-Skala (nie/selten/manchmal/oft/immer) gegeben und anschließend in eine lineare Skala von 0–100 transformiert (sodass 0 „niemals“, 25 „selten“, 50 „manchmal“, 75 „oft“ und 100 „immer“ entspricht). Dabei bedeutet ein höherer Skalenswert eine größere Beeinträchtigung der Lebensqualität. Für die drei Skalen wird jeweils ein Skalenscore (= Durchschnittsscore aller Items einer Skala) berechnet.

Zur Erhebung der Hautsymptomatik wurde die Domäne „Symptome“ des Skindex-29 herangezogen. Die Domäne besteht aus den folgenden 7 Items:

1. Meine Haut schmerzt.
2. Meine Haut brennt oder sticht.
3. Meine Haut juckt.
4. Wasser verschlechtert meinen Hautzustand.
5. Meine Haut ist gereizt.
6. Meine Haut ist empfindlich.
7. Meine Haut blutet.

Erhebungszeitpunkte:

Der Endpunkt Skindex-29 wurde zu Baseline und anschließend alle 8 Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert und mit einer Studiennummer versehen wurden.

Klinische Relevanz:

Für die Ereigniszeitanalysen wurde die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung der Skalenwerte sowie des Gesamtwerts des Skindex-29 auf Ebene des einzelnen Studienteilnehmenden anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID festgelegt. Darüber hinaus wurden zur Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung im Modul 4 die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges' g geprüft.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Die Erfassung der Morbidität mithilfe der Skindex-29-Symptomdomäne wird als patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die Reliabilität der englischen Version des Skindex-29 wurde in der vom pU eingereichten Studie von Chren et al. 1997 bei Personen mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen (z. B. inflammatorische Dermatosen, weißer Hautkrebs) untersucht (n = 692, Test-Retest-Reliabilität: Pearson Korrelationskoeffizient der 3 Skalen 0,88–0,91; interne Konsistenz: Cronbachs alpha 0,87–0,96) [4]. Darüber hinaus wurde die Reliabilität des Skindex-29 bei Personen mit CTCL

bestätigt ($n = 22$; interne Konsistenz: Cronbachs alpha 0,89–0,95) [4]. Die deutsche Übersetzung wurde bei Personen mit atopischer Dermatitis oder Psoriasis vulgaris getestet und der Fragebogen als reliabel eingeschätzt (interne Konsistenz: Cronbachs alpha 0,80–0,94). Die Validität wurde zum einen psychometrisch anhand von Faktorenanalysen [4] als auch klinisch [4,5] untersucht. Basierend auf einem Wilcoxon-Rank-Summentest konnte die Hypothese bestätigt werden, dass Personen mit inflammatorischen Dermatosen signifikant höhere Skalenwerte erreichen als Personen mit isolierten Hautläsionen und damit das Instrument geeignet ist, zwischen verschiedenen Personengruppen zu unterscheiden [4]. Die Veränderungs sensitivität des Skindex-29 wurde in der Studie von Chren et al. 1997 bei Personen mit verschiedenen dermatologischen Erkrankungen [4] als auch in der deutschen Validierungsstudie bei Personen mit Psoriasis und atopischer Dermatitis [1] beschrieben.

Im Anwendungsgebiet Mycosis fungoides (MF) bzw. Sézary-Syndrom (SS) liegen bisher für den Skindex-29 keine extern validierten, ankerbasierten MID vor. Ableitungen klinischer Relevanzschwellen in externen Populationen mittels geeigneter Verfahren (verteilungsbasiert und/oder ankerbasiert) von Veränderungen konnten für den Skindex-29 nicht identifiziert werden. Der pU legte eigene Untersuchungen zur MID mittels eines verteilungsbasierten Ansatzes in der vorliegenden Studienpopulation der Studie MAVORIC vor. Die Untersuchungen zur MID innerhalb der Studienpopulation werden begrüßt, jedoch werden die Ergebnisse als nicht ausreichend valide eingeschätzt. Zur Herleitung valider Responseschwellen wäre zusätzlich ein ankerbasierter Vergleich innerhalb der Studienpopulation erforderlich bzw. sollte die externe Validität der klinischen Relevanzschwelle aufgezeigt werden. Darüber hinaus wurde zur Bestimmung eines klinisch relevanten Unterschieds vom pU für das Dossier die Effektstärke (Hedges'g) berechnet.

2.3.3 Lebensqualität

ItchyQoL

Der Endpunkt ItchyQoL wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung:

Der ItchyQoL ist ein spezifisches Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Pruritus [6]. Das Instrument umfasst 22 Fragen, die anhand eines VNRS-5 (VNRS-5 (Pruritus-Schweregrad): 0–4 (kein–maximaler Pruritus) beurteilt werden. Der Fragebogen wird von der Patientin / dem Patienten ausgefüllt.

Der ItchyQoL umfasst folgende 3 Domänen:

1. Domäne „Symptome“: 6 Items
2. Domäne „Emotion“: 7 Items
3. Domäne „Funktion“: 9 Items

Die Werte der Skalen errechnen sich als Mittelwert der Antworten auf die Fragen der jeweiligen Domäne. Der Gesamtwert errechnet sich als Mittelwert der Antworten auf alle Fragen. Höhere ItchyQoL-Werte zeigen einen schlechteren Gesundheitszustand an.

Erhebungszeitpunkte:

Der Endpunkt ItchyQoL wurde zu Baseline und anschließend alle 8 Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert und mit einer Studiennummer versehen wurden.

Klinische Relevanz:

Für die Ereigniszeitanalysen wurde die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung der Skalenwerte sowie des Gesamtwerts des ItchyQoL auf Ebene des einzelnen Studienteilnehmenden anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID festgelegt. Darüber hinaus wurden zur Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung im Modul 4 die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges' g geprüft.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Der Endpunkt „ItchyQoL“ wird in der Nutzenbewertung herangezogen.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Die psychometrischen Eigenschaften des Itchy-QoL wurden für Patientinnen und Patienten mit Pruritus untersucht [6]. Der ItchyQoL weist eine gute Reliabilität auf. Die interne Konsistenz lag in der Studie Desai et al. (2008) für alle Domänen bei einem Cronbachs alpha > 0,7. Zudem wurde die Test-Retest-Reliabilität als hinreichend bewertet, da der ICC zwischen 0,90–0,92 lag. Die Validität wurde zum einen psychometrisch anhand von Faktorenanalysen als auch klinisch untersucht [6]. Die Änderungssensitivität des ItchyQoL wurde mittels gepaartem T-Test über einen Zeitraum von 2 Monaten untersucht. Dabei konnten die Patientinnen und Patienten zwischen 3 Gruppen (stabil; verbessert; verschlechtert) mittels ItchyQoL signifikant differenziert werden. Es liegen keine Informationen zur MID des ItchyQoL bei Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) vor. Die vom pU abgeleitete MID auf alleiniger Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten mittels halber Standardabweichung der Baselinewerte scheint nicht adäquat, da ein ankerbasierter Vergleich fehlt. In der Nutzenbewertung wird die Effektstärke Hedges' g dargestellt.

Skindex-29

Der Endpunkt Skindex-29 wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die Domänen „Emotion“ und „Funktion“ werden der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet, die Domäne „Symptome“ der Endpunktkategorie „Morbidität“.

Operationalisierung:*Beschreibung:*

Der Skindex-29 ist ein Instrument zur Erfassung von Symptomen und Auswirkungen von Hauterkrankungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Er umfasst 29 Items, die sich in 3 Domänen gliedern:

1. Domäne „Symptome“: 7 Items
2. Domäne „Emotion“: 10 Items
3. Domäne „Funktion“: 12 Items

Erhebungszeitpunkte:

Der Endpunkt Skindex-29 wurde zu Baseline und anschließend alle 8 Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert und mit einer Studiennummer versehen wurden. Die Behandlungsunterschiede in der mittleren Veränderung des Skindex-29-Scores gegenüber dem Ausgangswert über jeden geplanten Zeitpunkt (Ende von Zyklus 1, Zyklus 3, Zyklus 5) bis zu 6 Monaten nach der Auswertung werden mit Hilfe eines Mixed-Effects-Modells mit wiederholten Messungen getestet.

Klinische Relevanz:

Ausführungen zur klinischen Relevanz siehe Skindex-29-Symptomdomäne der Endpunktkategorie „Morbidity“.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz:

Die Erfassung der Lebensqualität mithilfe des Skindex-29 wird als patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Ausführungen zur Validität siehe Skindex-29-Symptomdomäne der Endpunktkategorie „Morbidity“.

FACT-G

Der Endpunkt FACT-G wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:*Beschreibung:*

Der FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General) ist der generische

Kernfragebogen des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT) [3]. In der vorliegenden Studie MAVORIC wurde die Version 4 eingesetzt. Der FACT-G misst die Beeinträchtigungen der Lebensqualität bei Personen mit chronischen Krankheiten in vier Domänen mit insgesamt 27 Items:

- Körperliches Wohlbefinden (7 Items, 0–28 Punkte),
- Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden (7 Items, 0–28 Punkte),
- Seelisches Wohlbefinden (6 Items, 0–24 Punkte) und
- Funktionsfähigkeit (7 Items, 0–28 Punkte).

Der Bezugszeitraum umfasst die letzten sieben Tage. Zur Auswahl stehen ordinalskalierte Antworten (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr). Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.

Erhebungszeitpunkte:

Der Endpunkt FACT-G wurde zu Baseline und anschließend alle 8 Wochen bis zum Behandlungsende erhoben.

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte gemäß SAP auf Basis der ITT-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert und mit einer Studiennummer versehen wurden.

Klinische Relevanz:

Zur Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderung wurden im Modul 4 die Ergebnisse der MMRM-Analyse mittels der SMD nach Hedges' *g* geprüft. Die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung in den einzelnen Domänen des FACT-G wurde hingegen anhand der MID bestimmt, die im Studienbericht der Studie MAVORIC berechnet wurde. Das Vorgehen zur Bestimmung dieser MID wurde im SAP der Studie MAVORIC prospektiv festgelegt und basierte auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Demnach wurde auf Grundlage der verblindeten, gepoolten Studiendaten die halbe Standardabweichung der Baselinewerte als MID festgelegt. Darüber hinaus wurde vom pU für die Ereigniszeitanalysen die klinische Relevanz der beobachteten Veränderung des FACT-G-Gesamtwerts auf Ebene der/s einzelnen Patientin/Patienten anhand der vom G-BA in vorherigen Verfahren herangezogenen MID von 8 oder 10 Punkten (Verschlechterung) bzw. von 2 oder 4 Punkten (Verbesserung) bestimmt [9].

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Die Erfassung der Lebensqualität mithilfe des FACT-G wird als patientenrelevant bewertet und in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Der FACT-G ist ein gut untersuchtes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die interne Konsistenz wurde zunächst für die Version 2 des FACT-G bei Personen mit Krebs untersucht (n = 466, Cronbach's alpha der Subskalen: 0,65–0,89) [3] und später für die Version 4 bestätigt (n = 99, Cronbach's alpha der Subskalen 0,63–0,89, Gesamtscore 0,89) [17]. Die Test-Retest-Reliabilität wurde nachgewiesen (Korrelationskoeffizient 0,82–0,92) [3].

Die Diskriminanzvalidität wurde für die FACT-G-Version 2 bei Personen mit Krebs mit unterschiedlichen Stadien beschrieben [3]. Die Version 4 wurde bei Personen mit CTCL (n = 22) getestet und es wurde gezeigt, dass der FACT-G zwischen frühen und späten Stadien des CTCL unterscheiden kann [5]. Die Übereinstimmungsvalidität wurde durch eine signifikante Korrelation zwischen FACT-G-Subskalen (Version 4) und SF-36-Subskalen demonstriert [17].

Die Veränderungssensitivität sowohl der Version 2 als auch der Version 4 wurde dokumentiert [3].

Es liegen keine Informationen zur MID des FACT-G bei Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS) vor. Untersuchungen zur klinischen Relevanzgrenze existieren in unterschiedlichen Stichproben von an Krebs erkrankten Patientinnen und Patienten [2]. Bei 308 Krebspatientinnen und -patienten mit unterschiedlichen Entitäten (Lunge, Mamma, Kolorektum, Prostata, Kopf-Hals-Tumoren) wurde der FACT-G zum Anker „Global Rating Scale of Change“ untersucht und es zeigte sich, dass die MID für Verbesserungen stets kleiner waren als die für Verschlechterungen. Verbesserungen wurden für 0,13 bis 2,1 Punkte je nach Subskala und Verschlechterungen für -1,95 bis -3,07 Punkte je nach Subskala berichtet. Für den Gesamtscore zeigte sich eine Verbesserung ab 5,48 und eine Verschlechterung ab -9,87 Punkten.

In 3 weiteren Stichproben unterschiedlichster Krebsentitäten wurden sowohl anker- als auch verteilungsbasiert MID für den Gesamtscore des FACT-G abgeleitet – ab einer Veränderung von 4 Punkten könne von einer klinisch relevanten Veränderung des FACT-G ausgegangen werden, schlussfolgern die Autorinnen und Autoren [3]. Eine Übersichtsarbeit von Yost et al. 2005 [18] schlägt basierend auf der bis dahin bestehenden Literatur folgende MID vor:

- Körperliches Wohlbefinden: 2–3 Punkte
- Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden: 2–3 Punkte
- Seelisches Wohlbefinden: 2–3 Punkte
- Funktionsfähigkeit: 2–3 Punkte
- Gesamtscore: 3–7 Punkte

Responderanalysen basierend auf den vorgeschlagenen Schwellenwerten wurden im Modul 4 nicht für die ITT-Population präsentiert und liegen ausschließlich für die post-hoc definierte Analysepopulation der Longitudinal Period Population (LPP) vor. Für den Gesamtscore sowie die einzelnen Domänen wurde ein Schwellenwert von 4 Punkten für eine klinisch relevante Verbesserung herangezogen. Zudem wurden Analysen für Verschlechterungen präsentiert. Für die einzelnen Domänen wurde sich an den oberen Spannen der MID orientiert bzw. ein zusätzlicher Punktwert hinsichtlich einer Verbesserung gewählt. Kritisch anzumerken ist, dass der pU sich für den Gesamtscore an den unteren Grenzen der vorgeschlagenen Spannen der MID orientiert. Insgesamt liegt eine sehr geringe Ergebnissicherheit der Daten vor, da von einer informativen Zensierung auszugehen ist, da die Daten nur bis EOT und nicht darüber hinaus erhoben wurden. Zudem liegt bedingt durch die geringen Rücklaufquoten insgesamt sowie der stark unterschiedlichen Rücklaufquoten (Tabelle 27) zwischen den Behandlungssarmen in den

vorgelegten Ereigniszeitanalysen eine sehr geringe Ergebnissicherheit vor, weshalb die Daten nicht sinnvoll interpretierbar sind. Aufgrund der bestehenden Limitationen werden die im Dossier vorgelegten Responderanalysen ausschließlich im Anhang dargestellt.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung:

Beschreibung:

Ein UE war definiert als jede unerwünschte Reaktion bei den Studienteilnehmenden, welche eine Studienmedikation erhalten hatten. Die Beobachtung begann nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder dem Beginn einer alternativen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Version 15.1) und NCI-CTCAE (Version 4.0) erfasst.

Schweregrad:

Der Schweregrad der Treatment-emergent Adverse Event (TEAE) wurde gemäß NCI-CTCAE, Version 4.0 bewertet. Die CTCAE weisen jedem einzelnen TEAE einen Schweregrad zwischen 1 und 5 auf Grundlage folgender allgemeiner Richtlinie zu:

- Grad 1: Gering; asymptomatisch oder milde Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; Intervention nicht indiziert
- Grad 2: Mäßig; minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; Einschränkungen bei altersgerechten instrumentellen Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL)
- Grad 3: Schwer; medizinisch signifikant, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; stationäre Aufnahme oder Verlängerung der stationären Behandlung angezeigt; in Behinderung resultierend; Einschränkungen bei selbstversorgenden ATL
- Grad 4: Lebensbedrohliche Auswirkungen; dringende Intervention indiziert
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit unerwünschtem Ereignis.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes unerwünschte Ereignis, das:

- im Tod resultierte
- unmittelbar lebensgefährlich war
- einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erforderlich machte
- in einer dauerhaften oder bedeutenden Behinderung resultierte
- in einer angeborenen Fehlbildung / einem Geburtsfehler resultierte
- in einem bedeutenden medizinischen Ereignis resultierte.

TEAE, die zum Therapieabbruch führten:

- Es wurde dokumentiert, ob ein TEAE zum dauerhaften Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation führte.

SOC und PT nach MedDRA:

Alle unerwünschten Ereignisse wurden gemäß MedDRA kodiert und entsprechend den SOC und PT klassifiziert. Im vorliegenden Dossier wurden auf Ebene der SOC und PT folgende Auswertungen dargestellt:

- Gesamtrate TEAE: Alle SOC und PT, die von $\geq 5\%$ der Patientinnen/Patienten in einem Studienarm berichtet wurden
- Schwerwiegende TEAE: Alle SOC und PT, die von ≥ 10 Patientinnen/Patienten in einem Studienarm berichtet wurden
- TEAE mit NCI-CTCAE-Schweregrad 3/4/5: Alle SOC und PT, die von ≥ 10 Patientinnen/Patienten in einem Studienarm berichtet wurden
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten: Deskriptiv alle SOC und PT, die von ≥ 1 Patientin/Patienten berichtet wurden.

Gemäß Studienprotokoll wurde ein Krankheitsprogress nicht als UE dokumentiert. Lymphopenie, der pharmakologische Effekt der Studienmedikation, sollte ebenfalls nicht als UE dokumentiert werden. In Fällen, in denen Krankheitsprogression oder Lymphopenie dennoch als UE dokumentiert wurde, wurden diese Ereignisse in die Darstellung und Auswertung der UE einbezogen.

Erhebungszeitpunkte:

Der Endpunkt wurde kontinuierlich zu allen Studienvisiten erhoben. Screening, 1. Behandlungszyklus (Tag 1, 8, 15, 22, 26–28), Behandlungszyklen im ersten Jahr (Zyklen 2 bis 13 (Tag 1, 15, 26–28)), Behandlungszyklen im 2. Jahr (Zyklen 2 bis 13 (Tag 1, 15, 26–28)), Behandlungsende, Follow-up.

Auswertung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Safety-Population. Diese umfasste alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis (auch eine Teildosis) des zugeordneten Studienwirkstoffs erhalten haben. Der Endpunkt UE wurde für den Datenschnitt 31.12.2016 (Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse) und 02.03.2019 (Datenbanksperre) erhoben.

Bewertung:

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar dargestellt.

Patientenrelevanz:

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant, jedoch ist die Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität:

Der Endpunkt wird als valide bewertet.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten Endpunkte in der Studie MAVORIC

Studienvisite (Woche)	Screening (bis zu Tag -30)	Erster Behandlungszyklus- Tag 1	Erster Behandlungszyklus- Tag 8, 15, 22	Erster Behandlungszyklus- Tag 26-28	Behandlungszyklen 2 bis 13- Tag 1, 15	Behandlungszyklen 2 bis 13- Tag 26-28 ¹⁾	Behandlungszyklen 2 bis 13- Tag 26-28 ²⁾	Nachfolgende Behandlungszyklen- Tag 1,15 ³⁾	Nachfolgende Behandlungszyklen- Tag 26-28 ⁴⁾	Nachfolgende Behandlungszyklen- Tag 26-28 ⁵⁾	Nachfolgende Behandlungszyklen- Tag 26-28 ⁶⁾	EOT ^{7),8)}	Follow-up ⁹⁾
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pruritus (NRS-Skala)		x		x		x	x		x	x			
EQ-5D-VAS		x		x			x					x	
ItchyQoI		x		x		x	x		x	x			
FACT-G		x		x			x					x	
Skindex-29		x		x			x					x	
Unerwünschte Ereignisse	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		x	x

¹⁾ Nachfolgende Zyklen im ersten Jahr (Zyklen 2, 4, 6, 8, 10, 12)

²⁾ Nachfolgende Zyklen im ersten Jahr (Zyklen 3, 5, 7, 9, 11,13)

³⁾ Nachfolgende Zyklen in Jahr 2 und darüber hinaus

⁴⁾ Nachfolgende Zyklen in Jahr 2 und darüber hinaus. Zyklen 14, 16, 18, 20, etc.

⁵⁾ Nachfolgende Zyklen in Jahr 2 und darüber hinaus. Zyklen 15, 17, 19, 21, etc.

⁶⁾ Nachfolgende Zyklen in Jahr 2 und darüber hinaus. Q 16 Wochen. Zyklen 17, 21, etc.

⁷⁾ Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis.

⁸⁾ Für alle Studienteilnehmenden, die die Studienbehandlung abbrechen, muss eine Visite am Ende der Behandlung durchgeführt werden. Diese Visite muss innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen. Alle Bewertungen am Ende der Behandlung müssen vor Beginn der neuen Therapie durchgeführt werden.

⁹⁾ Unerwünschte Ereignisse werden alle 30 Tage (± 7 Tage) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer alternativen Therapie erfasst.

Abkürzungen: EQ-5D-3L: 3-Level-Version des EuroQoI-5-Dimensions-Fragebogens; EOT: End of treatment; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; NRS: Numerical rating scale

2.4 Statistische Methoden

In der Studie MAVORIC wurde die Überlegenheit von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat untersucht.

Fallzahlplanung

Primärer Endpunkt der pivotalen Studie MAVORIC war das PFS. Als Referenz wurde ein medianes PFS von 169 Tagen unter Vorinostat und 254 Tagen unter Mogamulizumab angenommen, was einer 50%igen Verbesserung gegenüber diesem Referenzmedian entsprach. Bei einer Erhebung

über 24 Monate und einer Nachbeobachtung von 12 Monaten für den letzten behandelten Studienteilnehmenden wurde bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 und einer statistischen Power von 90 % eine benötigte Zahl von 255 PFS-Ereignissen und eine Stichprobengröße von 288 Patientinnen/Patienten errechnet. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde die ITT-Population verwendet. Die Durchführung der primären Wirksamkeitsanalyse sollte erfolgen, sobald 255 PFS-Ereignisse aufgetreten waren oder 24 Monate nachdem die/der letzte eingeschlossene Studienteilnehmende erstmalig die Studienmedikation erhalten hatte, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Stichprobengröße von 288 Studienteilnehmenden stellt die ungefähre Anzahl an Patientinnen/Patienten dar, die nötig sein könnte, um in der angestrebten Studiendauer von 36 Monaten die erforderlichen 255 PFS-Ereignisse zu erfassen. Wenn ein Inflationsfaktor von 10 % (etwa 29 Patientinnen/Patienten) angenommen wird, um diejenigen Studienteilnehmenden zu berücksichtigen, die vor einer Progression für die Nachbeobachtung verloren gehen könnten, ergibt sich, dass 317 eingeschlossene Studienteilnehmende notwendig sein könnten, um 255 PFS Ereignisse zu erfassen. Es wurden keine Interimsanalysen geplant.

Analysepopulationen

Intention-To-Treat-(ITT)-Population: umfasst alle Personen, die für eine Therapie (Mogamulizumab oder Vorinostat) randomisiert wurden und denen eine Studiennummer zugewiesen wurde.

Sicherheits-Population: umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis (auch eine partielle Dosis) des zugeteilten Studienwirkstoffs (Mogamulizumab oder Vorinostat) erhielten.

Auswertbare Wirksamkeits-Population: Umfasst alle Personen, die den ersten Behandlungszyklus (mindestens eine Dosis) erhielten und die eine Basistumorbewertung und mindestens eine Post-Baseline-Bewertung für das Ansprechen hatten. Wenn bei einer Person eine Baseline-Tumordiagnostik durchgeführt wurde, der Tumor jedoch während der Studie fortgeschritten war (Person verstarb vor der Progression oder hatte eine dokumentierte Progression in der Nachbeobachtungsphase) ohne eine Beurteilung des Tumors nach der Erstuntersuchung, wird diese Person weiterhin als wirksam beurteilbar betrachtet.

Pharmakokinetische Population: Alle Personen, für die mindestens eine Postdosis-Konzentrationsmessung Mogamulizumab vorliegt.

Für das Dossier erstellte Population (*post-hoc*):

Longitudinal Period Population (LPP): Die Longitudinal Period Population (LPP) wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt bestimmt und enthielt alle Personen, die von Baseline über den ersten Tag von Zyklus 1 bis zu dem jeweils betrachteten Erhebungszeitpunkt in der Studie verblieben waren und zum Erhebungszeitpunkt einen Messwert für das betrachtete PRO-Instrument aufwiesen.

Analysemethoden

Auswertungen für den primären Endpunkt (PFS nach Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals)

Für den primären Endpunkt wurde ein Log-Rank-Test mit einseitigem Signifikanzniveau von 2,5 %, stratifiziert nach Krankheitstyp (MF oder SS), Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV) und Region (USA, Japan oder Rest der Welt) durchgeführt. Der Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) wurde durchgeführt, nachdem 241 PFS-Ereignisse gemäß der Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals (Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache) aufgetreten waren. Zur Bestimmung der HR inklusive 95%-Konfidenzintervall wurde ein Cox

Proportional Hazard Model mit den genannten Kovariaten und für die Bestimmung des p-Werts ein Log-Rank-Test mit den genannten Faktoren verwendet.

Auswertungen für die sekundären Endpunkte

Die Auswertung des Skindex-29, FACT-G, EQ-5D-3L, ItchyQoL und Pruritus (NRS) sowie der entsprechenden Domänen von Baseline bis 6 Monate erfolgte mittels eines gemischten Modells mit Messwertwiederholungen (mixed-effect model repeat measurements; MMRM). Die Berechnung zu anderen Messzeitpunkten (Zyklen) erfolgte analog wie bei der Änderung von Baseline bis 6 Monate.

Explorative Endpunkte

Die Auswertung des Gesamtüberlebens basierte auf einem Cox-Modell sowie Log-Rank-Tests. Zudem wurde eine post-hoc Ereigniszeitanalyse durchgeführt.

Auswertungen für das Dossier

Für das Dossier wurden post hoc für alle patientenrelevanten dichotomen sekundären Endpunkte Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Berechnung des HR inklusive 95%-Konfidenzintervall basierte auf einem Cox Proportional Hazard Model mit den oben genannten Kovariaten.

Interimsanalysen

Gemäß den Angaben des SAP waren keine formalen Interimsanalysen vorgesehen.

Umgang mit fehlenden Werten und Zensierungsregeln

Für fehlende Daten waren keine statistischen Imputationen geplant.

Für die Auswertung des PFS wurden folgende Zensierungsregeln angewendet:

- Falls Studienteilnehmende aus irgendeinem Grund (einschließlich dem Beginn einer alternativen Krebstherapie) vor einer bestätigten Krankheitsprogression die randomisierte Behandlung beendeten, wurde der Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung in irgendeinem Kompartiment (Haut, Blut, Lymphknoten oder innere Organe) vor der Beendigung der Behandlung als Zeitpunkt der Zensierung festgehalten.
- Für Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Wirksamkeitsanalyse die randomisierte Behandlung noch nicht beendet hatten, wurde der Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung in irgendeinem Kompartiment vor dem Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als Zeitpunkt der Zensierung festgehalten.
- Falls bei Studienteilnehmenden keine Tumorbewertung nach Baseline durchgeführt worden war, wurde hingegen der Zeitpunkt der letzten dokumentierten Visite als Zeitpunkt der Zensierung festgehalten.
- Bei Studienteilnehmenden, die bei Ausbleiben eines PFS-Ereignisses eine neue Krebstherapie (einschließlich Crossover zu Mogamulizumab) einleiteten, wurde die PFS-Zeit bei der letzten Tumorbeurteilung (aus einem beliebigen Kompartiment) vor Beginn der neuen Krebstherapie zensiert.
- Bei Studienteilnehmenden, bei denen zum Datenschnitt der Primäranalyse der Status bezüglich Überleben oder Progression nicht bekannt ist, wurde der PFS-Zeitpunkt bei der

letzten Tumorbeurteilung (aus einem beliebigen Kompartiment) vor dem Datenschnitt zensiert.

Crossover

Bei Krankheitsprogression oder intolerabler Toxizität bestand für die Patientinnen/Patienten im Vorinostat-Arm die Möglichkeit, nach Prüfung durch den medizinischen Monitor der Studie auf eine Behandlung mit Mogamulizumab zu wechseln. Voraussetzung für das Crossover war allgemein, dass die Patientinnen/Patienten mindestens acht Wochen eine Behandlung mit Vorinostat abgeschlossen hatten. In Fällen, in denen die Krankheit bereits innerhalb der ersten acht Wochen Behandlung schnell voranschritt, konnte jedoch auch ein frühes Crossover vom medizinischen Monitor genehmigt werden.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie MAVORIC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient/in	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
MAVORIC	Ja ¹⁾²⁾	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Ja ^{5), 6)}	Hoch

¹⁾ Randomisierungssequenz wurde zentral in einem stratifizierten Verfahren erstellt.

²⁾ Stratifizierung nach Krankheitstyp (MF oder SS) und Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV)

³⁾ Zuteilung zu den beiden Studienarmen mit ClinTrak Interactive-Voice/Web-Response-Systems (CTIVRS)

⁴⁾ Offenes Studiendesign

⁵⁾ Möglichkeit eines Crossover vom Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm. Der Effekt der einzelnen Studienmedikationen lässt sich nicht eindeutig voneinander abgrenzen, da ein erheblicher Teil der Studienpopulation im Studienverlauf beide Prüfmedikamente erhielt. Insgesamt wechselten n = 136 (73,1 %) Patientinnen/Patienten, die ursprünglich in den Vorinostat-Arm randomisiert wurden, in den Mogamulizumab-Arm.

⁶⁾ Für alle Studienteilnehmenden, die die Studienbehandlung abbrechen, muss eine Visite am Ende der Behandlung durchgeführt werden. Diese Visite muss innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgen. Alle Bewertungen am Ende der Behandlung müssen vor Beginn der neuen Therapie durchgeführt werden.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie MAVORIC

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität					
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾	Hoch

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnis- gesteuerte Bericht- erstattung	Sonstige das Verzerrungs- potential beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potential
Morbidität					
Vollständiges Ansprechen ⁸⁾	Nein ⁹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾	Hoch
Pruritus (NRS)	Nein ⁹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein ⁹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾	Hoch
Symptomdomäne Skindex-29	Nein ⁹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾	Hoch
Lebensqualität					
ItchyQoI	Nein ⁹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾¹²⁾	Hoch
Skindex-29	Nein ⁹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾¹²⁾	Hoch
FACT-G	Nein ⁹⁾	Ja ²⁾	Nein	Ja ³⁾⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾	Hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Nein ⁹⁾	Ja ¹³⁾	Nein	Ja ³⁾⁴⁾⁶⁾	Hoch

¹⁾ Für die Erhebung des Gesamtüberlebens ergibt sich bedingt durch die fehlende Verblindung der Patientinnen und Patienten sowie des Studienpersonals kein erhöhtes Verzerrungspotential, da es sich um einen objektiv erhobenen Endpunkt handelt.

²⁾ Analyse in der ITT-Population

³⁾ Möglichkeit eines Crossover vom Vorinostat- in den Mogamulizumab-Arm. Der Effekt der einzelnen Studienmedikationen lässt sich nicht eindeutig voneinander abgrenzen, da ein erheblicher Teil der Studienpopulation im Studienverlauf beide Prüfmedikamente erhielt. Insgesamt wechselten n = 136 (73,1 %) Patientinnen/Patienten, die ursprünglich in den Vorinostat-Arm randomisiert wurden, in den Mogamulizumab-Arm.

⁴⁾ Das Risiko für informative Zensurierung kann nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine Angaben zu den Zensurierungsgründen vor. Die Analysen wiesen z. T. einen hohen Anteil an Zensurierungen auf.

⁵⁾ Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 31. Dezember 2016 betrug die mediane Anzahl von 28 Tageszyklen während der randomisierten Behandlungsperiode 6 (170 Tage) im Mogamulizumab-Arm und 3 (84 Tage) im Vorinostat-Arm. Es bestand eine unterschiedliche Dauer der Exposition in Tagen mit der jeweils randomisierten Studienmedikation. Im Mogamulizumab-Arm betrug die mittlere Expositionszeit 245,2 (234,48) Tage vs. 144,3 (172,48) Tage im Vorinostat-Arm.

⁶⁾ Die Wahl des Komparators Vorinostat in der Studie MAVORIC ist insgesamt kritisch zu sehen. Der Zulassungsantrag von Vorinostat wurde am 13. Februar 2009 zurückgezogen, da der Nutzen des Wirkstoffes nicht die Risiken überwog.

⁷⁾ Keine Angaben zur tatsächlichen Beobachtungszeit. Es ist nicht beurteilbar, ob die Personen in beiden Armen gleich lang beobachtet wurden.

⁸⁾ Endpunkt wird als patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der mangelnden Validierung wird der Endpunkt im Anhang dargestellt.

⁹⁾ Offenes Studiendesign. Die Erhebung erfolgte unverblindet.

¹⁰⁾ Daten zur Morbidität wurden mithilfe der Pruritus-NRS, der VAS des EQ-5D und anhand der Symptomdomäne des Skindex-29 erfasst. Die Rücklaufquoten aller drei Erhebungsinstrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline und zu Beginn von Zyklus 1 akzeptabel. Ab Zyklus 3 lagen die Rücklaufquoten, mit zum Teil erheblichen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen, für alle drei Erhebungsinstrumente unter 70 %, weshalb die Ergebnisse nicht mehr als valide eingeschätzt wurden. Es liegt eine geringe Ergebnissicherheit vor, sodass die Daten nicht sinnvoll interpretierbar sind.

¹¹⁾ Responderanalysen: aufgrund der geringen Rücklaufquoten und der zum Teil erheblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen liegt eine geringe Ergebnissicherheit vor, sodass die Daten nicht sinnvoll interpretierbar sind.

¹²⁾ Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen PRO-Instrumenten ItchyQoI und Skindex-29 sowie mit dem generischen PRO-Instrument FACT-G erhoben. Die Rücklaufquoten aller drei Erhebungsinstrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline und zu Beginn von Zyklus 1 akzeptabel. Ab Zyklus 3 lagen die Rücklaufquoten, mit zum Teil erheblichen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen, für alle drei Erhebungsinstrumente unter 70 %, weshalb die Ergebnisse nicht mehr als valide eingeschätzt wurden. Es liegt eine geringe Ergebnissicherheit vor, sodass die Daten nicht sinnvoll interpretierbar sind.

¹³⁾ Analyse in der Sicherheitspopulation. Diese umfasst alle Personen, die mindestens eine Dosis (auch eine partielle Dosis) des zugeteilten Studienwirkstoffes (Mogamulizumab oder Vorinostat) erhielten. Mogamulizumab-Arm: N = 184 (98,9 %) 186 (100 %) Studienteilnehmende; Vorinostat-Arm 186 (100 %) Studienteilnehmende. Im Mogamulizumab-Arm widersprachen n = 2 Patientinnen/Patienten die Einverständniserklärung vor Erhalt der Studienmedikation.

Abkürzungen: EQ-5D-3L: 3-Level-Version des EuroQoL-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; ITT: Intention to treat; NRS: Numerical rating scale

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben der Studie MAVORIC

Studie MAVORIC ¹⁾	Mogamulizumab n (%)	Vorinostat n (%)
Randomisiert	186 (100)	186 (100)
ITT-Population	186 (100)	186 (100)
Safety-Population (= Intervention erhalten) ²⁾	184 (98,9)	186 (100)
Efficacy Evaluable-Population	180 (96,8)	181 (97,3)
Gründe für die Nichtverabreichung der Studienmedikation	k. A.	k. A.
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation ³⁾		
Aufgrund von UE	28 (17,8)	5 (12,5)
Krankheitsprogression gemäß CTCL-Ansprechkriterien	76 (48,4)	10 (25,0)
Klinische Krankheitsprogression	22 (14,0)	8 (20,0)
Entscheidung des ärztlichen Personals	9 (5,7)	0
Tod	2 (1,3)	2 (5,0)
Protokollverletzungen	1 (0,6)	0
Entzug der Einverständniserklärung	13 (8,3)	5 (12,5)
Andere	6 (3,8)	10 (25,0)
Behandlung gemäß Randomisierung zum Datenschnitt	27 (14,5)	10 (5,4)
Wechsel zu Mogamulizumab ⁴⁾		136 (73)
Davon wegen Krankheitsprogression	-	109 (58,6)
Davon wegen Unverträglichkeit	-	27 (14,5)
Wechsel zu Mogamulizumab, Intervention erhalten	-	133 (97,8)
Wechsel zu Mogamulizumab, Behandlung bis Datenschnitt	-	31 (22,7)
Wechsel und Abbruch der Einnahme von Mogamulizumab		
Aufgrund von UE n (%)		22 (16,2)
Krankheitsprogression gemäß CTCL-Ansprechkriterien		42 (30,9)
Klinische Krankheitsprogression		19 (14,0)
Entscheidung des ärztlichen Personals		7 (5,1)
Tod		3 (2,2)
Nicht erlaubte Begleitmedikation		1 (0,7)
Entzug der Einverständniserklärung		3 (2,2)
Andere		8 (5,9)
Follow-up der Studie		
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation	77 (41,4)	70 (37,6)
Entzug der Einverständniserklärung	30 (16,1)	19 (10,2)
Tod	40 (21,5)	47 (25,3)
Lost to Follow-up	6 (3,2)	4 (2,2)
Andere	1 (0,5)	0
Laufende Behandlung oder Follow-up ⁵⁾	109 (58,6)	116 (62,4) ⁶⁾
Mediane Beobachtungsdauer	k. A.	k. A.

¹⁾ Datenschnitt: 31.12.2016

²⁾ Im Mogamulizumab-Arm widerriefen n = 2 Patientinnen/Patienten die Einverständniserklärung vor Erhalt der Studienmedikation.

³⁾ Bei Patientinnen/Patienten, welche nicht zum Vorinostat-Arm gewechselt sind. Insgesamt N = 157 (84,4 %) Patientinnen/Patienten im Mogamulizumab-Arm; N = 40 (21,5 %) Patientinnen/Patienten im Vorinostat-Arm.

⁴⁾ N = 136 (73,1 %) Patientinnen/Patienten, die ursprünglich in den Vorinostat-Arm randomisiert wurden und in den Mogamulizumab-Arm wechselten.

⁵⁾ Das Follow-up für das Gesamtüberleben erfolgte alle 3 Monate bis zum Tod oder Studienende.

⁶⁾ Umfasst Patientinnen/Patienten, die zur Mogamulizumab-Behandlung übergegangen sind.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation in der Studie MAVORIC

Studie MAVORIC ¹⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	62,8 (13,34)	63,3 (12,58)
Median (min; max)	63,5 (25; 101)	65,0 (25; 89)
<i>Altersgruppe, n (%)</i>		
< 65 Jahre	99 (53,2)	89 (47,8)
≥ 65 Jahre	87 (46,8)	97 (52,2)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
Männlich	109 (58,6)	107 (57,5)
Weiblich	77 (41,4)	79 (42,5)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
Kaukasier/weiß	125 (67,2)	135 (72,6)
Asiatisch	12 (6,5)	7 (3,8)
Schwarz oder afroamerikanisch	24 (12,9)	13 (7,0)
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	0	1 (0,5)
Einheimische Hawaiianer oder andere Pazifik-Insulaner	1 (0,5)	0
Andere	0	5 (2,7)
Nicht berichtet	24 (12,9)	25 (13,4)
<i>Region, n (%)</i>		
USA	98 (52,7)	103 (55,4)
Japan	9 (4,8)	6 (3,2)
Europa	70 (37,6)	70 (37,6)
Australien	9 (4,8)	7 (3,8)
<i>Gewicht (Kilogramm)</i>		
Mittelwert (SD)	78,72 (17,7)	79,21 (16,9)
Median (min; max)	78,00 (47,3; 149,7)	78,75 (43,5; 120,2)
<i>ECOG PS, n (%)</i>		
0	106 (57,0)	104 (55,9)
1	78 (41,9)	82 (44,1)
2	2 (1,1) ²⁾	0
<i>Zeit ab Erstdiagnose (Monate)</i>		
Mittelwert (SD)	62,12 (65,8)	53,92 (55,9)
Median (min; max)	41,03 (1,2; 362,3)	35,4 (1,0; 306,4)
<i>Erkrankungstyp, n (%)</i>		
Mycosis Fungoides (MF)	105 (56,5)	99 (53,2)
Sèzary-Syndrom (SS)	81 (43,5)	87 (46,8)
<i>Krankheitsstadium, n (%)</i>		
IB	15 (8,1)	27 (14,5)
IIA	21 (11,3)	22 (11,8)
IIB	32 (17,2)	23 (12,4)
IIIA	9 (4,8)	9 (4,8)
IIIB	13 (7,0)	7 (3,8)
IVA1	73 (39,2)	82 (44,1)
IVA2	19 (10,2)	12 (6,5)
IVB	4 (2,2)	4 (2,2)

Studie MAVORIC¹⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
<i>Von der Krankheit betroffene Kompartimente, n (%)</i>		
Haut	186 (100)	186 (100)
Lymphknoten	124 (66,7)	122 (65,6)
Innere Organe	3 (1,6)	3 (1,6)
Blut	122 (65,6)	122 (65,6)
Sonstige (enthält Knochenmark)	13 (7,0)	7 (3,8)
<i>CCR4-Expressionsstatus, n (%)</i>		
≥ 10 % CCR4-Expression	134 (72,0)	146 (78,5)
< 10 % CCR4-Expression	6 (3,2)	4 (2,2)
Fehlend (keine Angabe oder Testversagen)	46 (24,7)	36 (19,4)
<i>Art der vorherigen Therapie, n (%)</i>		
Hautgerichtete Therapien		
PUVA	80 (43,0)	63 (33,9)
Topische Steroide	67 (36,0)	65 (34,9)
Topisches Bexaroten	11 (5,9)	6 (3,2)
Systemische Therapien		
Bexaroten	107 (57,5)	110 (59,1)
Interferon alfa-2a	81 (43,5)	94 (50,5)
Methotrexat	69 (37,1)	73 (39,2)
ECP	71 (38,2)	65 (34,9)
Romidepsin	45 (24,2)	32 (17,2)
<i>Vorherige Radiotherapie, n (%)</i>		
Nein	131 (70,4)	134 (72,0)
Ja	55 (29,6)	52 (28,0)
<i>Anzahl systemischer Vortherapien zu Studienbeginn, n (%)</i>		
0	0	1 (0,5) ³⁾
1	28 (15,1)	40 (21,5)
2	40 (21,5)	38 (20,4)
3	40 (21,5)	37 (19,9)
4	22 (11,8)	18 (9,7)
5	12 (6,5)	21 (11,3)
≥ 6	44 (23,7)	31 (16,7)
<i>Bestes Ansprechen auf systemische CTCL-Therapie, n (%)</i>		
CR oder PR	62 (33,3)	69 (37,1)
SD	46 (24,7)	32 (17,2)
PD	59 (31,7)	67 (36,0)
n. a.	2 (1,1)	3 (1,6)
Unbekannt	17 (9,1)	15 (8,1)

¹⁾ ITT-Population

²⁾ N = 2 Patientinnen/Patienten hatten bei Einschluss in die Studie ECOG Performance Status 1, der sich bis Tag 1 Zyklus 1 der Behandlung jedoch auf ECOG Performance Status 2 verschlechterte.

³⁾ N = 1 Patientin/Patient hatte vor Randomisierung keine systemische Therapie erhalten.

Abkürzungen: CCR4: CC chemokine receptor 4; CR: Complete Response; CTCL: Cutaneous T-Cell Lymphoma; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; ECP: Extrakorporale Photopherese; ITT: Intention-to-Treat; n. a.: Nicht anwendbar; PD: Progressive Disease; PR: Partial Response; PUVA: Psoralen plus UV-A-Therapie; SD: Stable disease

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie MAVORIC

Studie MAVORIC ¹⁾	Mogamulizumab ²⁾ N = 184	Vorinostat ²⁾ N = 186	Crossover zu Mogamulizumab N = 136
Dauer der Exposition, Tage MW (SD) Median (min; max)	245,2 (234,48) 170 (1; 1379)	144,3 (172,48) 84 (4; 1058)	255,6 (276,24) 169 (1; 1328)
Anzahl an Zyklen MW (SD) Median (min; max)	9,1 (7,95) 6,0 (1; 45)	5,4 (6,05) 3,0 (1; 36)	9,5 (9,38) 7,0 (1; 46)
Anzahl der verabreichten Mogamulizumab-Infusionen MW (SD) Median (min; max)	19,1 (15,64) 14,0 (1; 90)	- -	19,8 (18,45) 15,0 (1; 94)
Dosisintensität, % MW (SD) Median (min; max)	94,41 (8,037) 97,49 (54,1; 104,5)	88,96 (14,44) 95,12 (35,4; 100)	94,07 (11,574) 97,92 (11,2; 103,7)

¹⁾ Datenschnitt: 31.12.2016. Sicherheits-Population

²⁾ Randomisierte Behandlungsperiode

Begleitmedikation

Zu den Begleitmedikationen während des randomisierten Behandlungszeitraums gehörten Medikamente, die zu einem beliebigen Zeitpunkt begannen und zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Beginn der Behandlung bis zum Ende des gesamten randomisierten Behandlungszeitraums eingenommen wurden. Das bedeutet, dass temporär genommene Medikamente nicht als Begleitmedikation gezählt wurden. Die Anzahl der Patientinnen/Patienten, die während der randomisierten Behandlungsperiode Begleitmedikamente einnahmen (ohne Crossover), wurde für die Sicherheits-Population nach der ATC-Klassifikation und Preferred Term (PT) zusammengefasst. Obwohl die Möglichkeit bestand, dass zwei oder mehr Medikamente eingenommen werden konnten, wurden Studienteilnehmende innerhalb einer ATC-Klassifikation nur einmal gezählt. Die Dokumentation der Begleitmedikation erfolgte in Form individueller Patientenlistings.

3.2 Mortalität

In der Studie MAVORIC waren zum Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) 40 (21,5 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm und 47 (25,3 %) Studienteilnehmende im Vorinostat-Arm verstorben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant.

Tabelle 12: Gesamtüberleben in der Studie MAVORIC, ITT-Population

Gesamtüberleben	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Primäre Wirksamkeitsanalyse; Datenschnitt 31.12.2016		
Tod, n (%)	40 (21,5)	47 (25,3)
Zensierungen, n (%)	146 (78,5)	139 (74,7)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Überlebensdauer, Monate Median [95%-KI] ¹⁾	n. e.	43,93 [43,57; -]
HR ²⁾ [95%-KI]	0,93 [0,61;1,43]	
p-Wert ³⁾	0,94	
Studienende, Datenschnitt 02.03.2019		
Tod, n (%)	64 (34,4)	67 (36,0)
Zensierungen, n (%)	122 (65,6)	119 (64,0)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Überlebensdauer, Monate Median [95%-KI] ¹⁾	57,17 [43,27; -]	58,37 [45,67; -]
HR ²⁾ [95%-KI]	1,10 [0,78;1,55]	
p-Wert ³⁾	0,58	

¹⁾ Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI aus SAS-Prozedur lifetest unter Verwendung der loglog-Transformation.

²⁾ Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnet. Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region wurden als Kovariaten definiert.

³⁾ Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region berechnet.

3.3 Morbidität

Daten zur Morbidität wurden mithilfe der Pruritus-NRS, der VAS des EQ-5D und anhand der Symptomdomäne des Skindex-29 erfasst. Die Ergebnisse wurden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorlagen. Die Rücklaufquoten aller drei Erhebungsinstrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline und zum Zeitpunkt des Zyklus 1 akzeptabel. Bei allen drei Erhebungsinstrumenten lagen die Rücklaufquoten ab Zyklus 3 unter 70 %, bedingt dadurch werden die Ergebnisse ab Zyklus 3 nicht mehr als valide eingeschätzt und nicht dargestellt. Zudem waren die Rücklaufquoten ab Zyklus 3 in den Behandlungsarmen sehr unterschiedlich. Ergebnisse für den Zyklus 2 wurden ausschließlich für den Pruritus (NRS) dargestellt. Für die anderen Instrumente hat der pU für den Zyklus 2 keine Daten vorgelegt. Aufgrund der bestehenden Limitationen werden die im Dossier vorgelegten Responderanalysen für die VAS des EQ-5D ausschließlich im Anhang dargestellt (siehe Kapitel 2.3.2 Operationalisierung).

Pruritus (NRS)

Juckreiz wurde über eine Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) erfasst. Nach Zyklus 1 der Behandlung konnte bezüglich der mittleren Veränderung des Pruritus auf der NRS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 13: Veränderung des Pruritus auf NRS in der Studie MAVORIC, ITT-Population

Pruritus (NRS) ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
<i>Baseline</i>		
Personen in der Auswertung, n (%)	180 (96,77)	180 (96,77)
MW (SD)	6,2 (2,87)	6,3 (2,72)
<i>1 Zyklus</i>		
Personen in der Auswertung, n (%)	166 (89,25)	166 (89,25)
Veränderung von Baseline		
Post-Wert (SD)	5,2 (2,74)	5,0 (2,82)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	0,3 [-0,28; 0,81]; 0,3370	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,171 [-0,045; 0,386]	
<i>2 Zyklus</i>		
Personen in der Auswertung, n (%)	150 (80,65)	138 (74,19)
Veränderung von Baseline		
Post-Wert (SD)	4,7 (2,80)	4,9 (2,96)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	k. A.	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	k. A.	

¹⁾ Die NRS-Skala für die Pruritus-Bewertung verwendet eine nummerierte Skala von 0 bis 10, um den Juckreiz für Pruritus zu messen, wobei 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz und 0 keinen Juckreiz anzeigt.

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

³⁾ Mittelwerte, SD, 95%-KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate

⁴⁾ Darstellung Modul 4; Post-hoc-Analyse

Abkürzungen: LS: Least Squares; MW: Mittelwert; NRS: Numerical rating scale; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

EQ-5D-VAS

Die globale Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Studienteilnehmenden wurde mit der EQ-5D-VAS erfasst. Nach Zyklus 1 konnten Werte für 167 (89,87 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm und 169 (90,86 %) Studienteilnehmende im Kontrollarm berücksichtigt werden. Der Unterschied von 3,5 Punkten [95%-KI -0,37; 7,31] zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Tabelle 14: Veränderung der VAS des EQ-5D in der Studie MAVORIC, ITT-Population

EQ-5D-VAS ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Baseline, n (%) MW (SD)	183 (98,39) 60,9 (22,10)	180 (96,77) 60,8 (20,02)
1 Zyklus, n (%) MW (SD)	167 (89,78) 64,8 (21,56)	169 (90,86) 60,9 (21,22)
Veränderung von Baseline LS MW [95%-KI]	2,8 [-0,88; 6,49]	-0,7 [-4,35; 3,01]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	3,5 [-0,37; 7,31]; 0,0763	

¹⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar besten Gesundheitszustand)

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

³⁾ Mittelwerte, SD, 95%-KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analog Scale; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung

Symptomdomäne des Skindex-29

Die Reduktion der Hautsymptome (Patienteneinschätzung) wurde mit der Symptomdomäne des Skindex-29 erfasst. Nach Zyklus 1 konnten Werte für 166 (89,25 %) Studienteilnehmende im Kontrollarm und für 156 (83,87 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm berücksichtigt werden. Der Skalenwert in der Symptomdomäne reduzierte sich nach Zyklus 1 der Behandlung bei den Studienteilnehmenden im Mogamulizumab-Arm im Mittel um -11,4 Punkte und im Vorinostat-Arm um -10,3 Punkte. Der Unterschied von -1,1 Punkten [95%-KI -4,61; 2,41] zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant.

Tabelle 15: Ergebnisse der Symptomdomäne¹⁾ des Skindex-29 in der Studie MAVORIC, ITT-Population

Skindex-29 ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Domäne „Symptome“		
Baseline, n (%) MW (SD)	173 (93,01) 61,2 (20,35)	179 (96,24) 58,0 (19,80)
Zyklus 1, n (%) MW (SD)	156 (83,87) 51,3 (22,98)	166 (89,25) 50,8 (21,12)
Veränderung von Baseline LS Mittelwert [95%-KI] ³⁾	-11,4 [-15,08; -7,80]	-10,3 [-13,95; -6,74]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	-1,1 [-4,61; 2,41]; 0,5385	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	-0,088 [-0,307; 0,131]	

¹⁾ Höhere Scores gehen mit einer stärkeren Hautsymptomatik einher.

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

³⁾ LS MW, SD, 95%-KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate

⁴⁾ Darstellung Modul 4; Post-hoc-Analyse

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung

3.4 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen PRO-Instrumenten ItchyQol und Skindex-29 sowie mit dem generischen PRO-Instrument FACT-G erhoben. Die Ergebnisse werden berücksichtigt, sofern die Daten von mindestens 70 % der Studienteilnehmenden vorliegen. Die Rücklaufquoten aller drei Erhebungsinstrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline und zum Zeitpunkt des Zyklus 1 akzeptabel. Ab Zyklus 3 lagen die Rücklaufquoten unter 70 %, bedingt dadurch werden die Ergebnisse ab Zyklus 3 nicht als valide eingeschätzt und nicht dargestellt. Zudem waren die Rücklaufquoten ab Zyklus 3 in den Behandlungsarmen sehr unterschiedlich. Ergebnisse für den Zyklus 2 wurden vom pU ausschließlich für den ItchyQol dargestellt. Aufgrund der bestehenden Limitationen werden die im Dossier vorgelegten Responderanalysen für den FACT-G ausschließlich im Anhang dargestellt (siehe Kapitel 2.3.3 Operationalisierung).

ItchyQol

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem ItchyQol erfasst (Tabelle 16). Zum Zyklus 1 konnten für den Gesamtscore Werte für 165 (88,7 %) Studienteilnehmende im Kontrollarm und für 159 (85,5 %) Studienteilnehmende des Mogamulizumab-Arms berücksichtigt werden. Über diesen Beobachtungszeitraum konnten weder für den Gesamtscore noch für die einzelnen Domänen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Darüber hinaus konnten zum Zeitpunkt des Zyklus 2 für den Gesamtscore Werte für 142 (76,3 %) Studienteilnehmende im Kontrollarm und für 145 (77,9 %) Studienteilnehmende des Mogamulizumab-Arms berücksichtigt werden. Zu diesem Erhebungszeitpunkt waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls nicht signifikant.

Tabelle 16: Veränderung des ItchyQol in der Studie MAVORIC, ITT-Population

ItchyQol ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Gesamtscore		
Baseline, n (%)	178 (95,7)	184 (98,9)
MW (SD)	3,2 (0,86)	3,0 (0,85)
Zyklus 1, n (%)	159 (85,5)	165 (88,7)
Veränderung von Baseline		
LS MW (SD)	-0,4 (0,07)	-0,4 (0,07)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	0,0 [-0,12; 0,15]; 0,8296	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,022 [-0,196; 0,239]	
Zyklus 2, n (%)	145 (77,9)	142 (76,3)
Veränderung von Baseline		
LS MW (SD)	-0,5 (0,07)	-0,4 (0,07)
Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	-0,2 [-0,31; 0,01]; 0,0593	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	k. A.	
Domäne „Emotion“		
Baseline, n (%)	178 (95,7)	184 (98,9)
MW (SD)	3,1 (1,03)	2,9 (1,05)

ItchyQoL¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Zyklus 1, n (%)	162 (87,1)	169 (90,9)
Veränderung von Baseline LS MW (SD)	-0,4 (0,09)	-0,3 (0,09)
Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	-0,1 [-0,24; 0,11]; 0,4461	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	-0,159 [-0,375; 0,057]	
Domäne „Funktion“		
Baseline, n (%)	182 (97,8)	185 (99,5)
MW (SD)	3,3 (0,93)	3,2 (0,94)
Zyklus 1, n (%)	166 (89,2)	166 (89,2)
Veränderung von Baseline LS MW (SD)	-0,3 (0,09)	-0,4 (0,09)
Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	0,1 [-0,07; 0,28]; 0,2476	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,146 [-0,070; 0,361]	
Domäne „Symptome“		
Baseline, n (%)	182 (97,8)	184 (98,9)
MW (SD)	3,1 (0,84)	3,0 (0,83)
Zyklus 1, n (%)	168 (90,3)	167 (89,8)
Veränderung von Baseline LS MW (SD)	-0,3 (0,08)	-0,4 (0,08)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	0,1 [-0,08; 0,25]; 0,2980	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,119 [-0,096; 0,333]	

¹⁾ Ein höherer Scorewert im Gesamtscore spiegelt eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

²⁾ LS Mittelwerte, SD, 95%-KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate

³⁾ Darstellung Modul 4; *Post-hoc*-Analyse

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

Skindex-29

Die krankheitsspezifische Lebensqualität wurde mit dem Skindex-29 erfasst (Tabelle 17). Zum Zyklus 1 konnten für den Gesamtscore Werte für 166 (89,25 %) Studienteilnehmende im Kontrollarm und für 156 (83,87 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm berücksichtigt werden. Der Gesamtscore des Skindex-29 betrug bei den Studienteilnehmenden im Mogamulizumab-Arm im Mittel -9,2 und im Vorinostat-Arm -6,7 Punkte. Der Unterschied von -2,5 Punkten [95%-KI -10,14; -3,19] zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. In den Domänen konnten zum Zyklus 1 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Tabelle 17: Veränderung des Skindex-29 des Gesamtscores und der Domänen „Emotion“ und „Funktion“ in der Studie MAVORIC, ITT-Population

Skindex-29 ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Gesamtscore		
Baseline, n (%)	173 (93,01)	179 (96,24)
MW (SD)	53,5 (20,97)	48,3 (20,19)
Zyklus 1, n (%)	156 (83,87)	166 (89,25)
MW (SD)	44,9 (23,12)	43,8 (21,14)
Veränderung von Baseline LS Mittelwert [95%-KI] ³⁾	-9,2 [-12,44; -6,02]	-6,7 [-9,88; -3,51]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	-2,5 [-5,65; 0,58], 0,1103	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	-0,207 [-0,426; 0,013]	
Domäne „Emotion“		
Baseline, n (%)	173 (93,0)	178 (95,69)
MW (SD)	53,1 (24,47)	46,3 (24,24)
Zyklus 1, n (%)	156 (83,87)	165 (88,70)
MW (SD)	43,9 (26,31)	42,7 (25,52)
Veränderung von Baseline LS Mittelwert [95%-KI] ³⁾	-9,7 [-13,41; -5,98]	-6,0 [-9,64; -2,29]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	-3,7 [-7,39; -0,08], 0,0455	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	-0,270 [0,489; -0,050]	
Domäne „Funktion“		
Baseline, n (%)	173 (93,0)	178 (95,69)
MW (SD)	46,1 (25,50)	40,5 (24,43)
Zyklus 1, n (%)	156 (83,87)	165 (88,70)
MW (SD)	39,6 (26,24)	38,1 (24,16)
Veränderung von Baseline LS Mittelwert [95%-KI] ³⁾	-6,8 [-10,40; -3;11]	-4,3 [-7,94; -0,71]
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	-2,4 [-6,04; 1,18], 0,1864	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	-0,179 [-0,398; 0,040]	

¹⁾ Ein höherer Scorewert im Gesamtscore spiegelt eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

³⁾ LS MW, SD, 95%-KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate.

⁴⁾ Darstellung Modul 4; Post-hoc-Analyse.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; SD: Standardabweichung

FACT-G

Die Lebensqualität wurde mit dem generischen PRO-Instrument FACT-G erfasst (Tabelle 18). Zum Zyklus 1 konnten für den Gesamtscore Werte für 172 (92,5 %) Studienteilnehmende im Kontrollarm und für 164 (88,2 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm berücksichtigt werden. Der Unterschied von 3,6 Punkten [95%-KI 1,44; 5,81] zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant zugunsten des Interventionsarmes. Zudem zeigte sich zum gleichen

Erhebungszeitpunkt in der Domäne Körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarmes. In allen anderen Domänen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden.

Tabelle 18: Veränderung des FACT-G in der Studie MAVORIC, ITT-Population

FACT-G ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Gesamtscore		
Baseline, n (%) MW (SD)	177 (95,2) 70,9 (16,87)	184 (98,9) 73,9 (16,94)
Zyklus 1, n (%) Veränderung von Baseline LS MW (SD)	164 (88,2) 74,1 (16,99)	172 (92,5) 72,8 (16,12)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	3,6 [1,44; 5,81]; 0,0012	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,386 [0,170; 0,602]	
Domäne „Seelisches Wohlbefinden“		
Baseline, n (%) MW (SD)	180 (96,7) 15,5 (4,91)	185 (99,46) 15,8 (4,91)
Zyklus 1, n (%) Veränderung von Baseline LS MW (SD)	165 (88,7) 16,5 (4,66)	174 (93,5) 16,1 (5,03)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	0,6 [-0,20; 1,36]; 0,1419	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,185 [-0,029; 0,398]	
Domäne „Funktionsfähigkeit“		
Baseline, n (%) MW (SD)	179 (96,2) 14,7 (6,54)	185 (99,5) 15,8 (6,34)
Zyklus 1, n (%) Veränderung von Baseline LS MW (SD)	165 (88,7) 15,7 (6,76)	173 (93,0) 15,9 (5,94)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	0,5 [-0,6; 1,51]; 0,3970	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,144 [-0,070; 0,357]	
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“		
Baseline, n (%) MW (SD)	180 (96,7) 19,7 (5,97)	185 (99,5) 20,3 (5,56)
Zyklus 1, n (%) Veränderung von Baseline LS MW (SD)	166 (89,2) 20,7 (5,76)	173 (93,0) 18,9 (5,77)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	2,1 [1,11; 3,07]; < 0,0001	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,464 [0,248; 0,679]	

FACT-G ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“		
Baseline, n (%) MW (SD)	181 (97,3) 21,0 (5,81)	185 (99,5) 21,8 (5,66)
Zyklus 1, n (%) Veränderung von Baseline LS MW (SD)	167 (89,8) 21,3 (5,39)	173 (93,0) 21,6 (5,38)
LS Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert ³⁾	0,3 [-0,56; 1,26]; 0,4550	
Effektstärke (Hedges' g) [95%-KI] ⁴⁾	0,144 [-0,069; 0,357]	

¹⁾ Der Bezugszeitraum umfasst die letzten sieben Tage. Zur Auswahl stehen ordinalskalierte Antworten (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr). Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

³⁾ LS Mittelwerte, SD, 95%-KI und p-Wert aus MMRM mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als fixe Effekte und Baseline-Wert als Kovariate

⁴⁾ Darstellung Modul 4; Post-hoc-Analyse

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung

3.5 Sicherheit

Ein UE war definiert als jede unerwünschte Reaktion bei den Studienteilnehmenden, welche eine Studienmedikation erhalten hatten. Die Beobachtung begann nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 90 Tage nach der letzten Dosis oder dem Beginn einer alternativen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Version 15.1) und NCI-CTCAE (Version 4.0) erfasst.

Die mittlere Behandlungszeit zwischen den Studienarmen unterschied sich deutlich und belief sich bei der Therapie mit Mogamulizumab im Mittel auf 245 Tage bzw. 9,1 Zyklen und bei Vorinostat auf 144 Tage bzw. 5,4 Zyklen. Bei der Bewertung der UE ist die Behandlungsdauer zu berücksichtigen, insbesondere bei der Berechnung von Effektschätzern zur Beurteilung von statistisch signifikanten Unterschieden. Darüber hinaus ist der Anteil der Studienteilnehmenden, die von der Möglichkeit eines Crossover Gebrauch gemacht haben, zu berücksichtigen.

3.5.1 Zusammenfassung der UE

Tabelle 19 zeigt die Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse in der Studie MAVORIC. Insgesamt traten zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts bei 97,8 % der Studienteilnehmenden im Mogamulizumab-Arm und bei 99,5 % der Studienteilnehmenden im Vorinostat-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 traten bei 45,7 % der Studienteilnehmenden im Mogamulizumab-Arm und 46,2 % der Studienteilnehmenden im Vorinostat-Arm auf. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, betrug im Mogamulizumab-Arm 19,0 % und im Vorinostat-Arm 23,1 %. Die Ereigniszeitanalyse, welche die deutlich längere Beobachtungszeit für Studienteilnehmende unter Mogamulizumab berücksichtigt, ergibt für die unerwünschten Ereignisse des Grades ≥ 3 als auch für die zum Abbruch der Behandlung führenden unerwünschten Ereignisse einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Mogamulizumab. Kein statistisch signifikanter Unterschied wurde hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse beobachtet.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie MAVORIC, Safety-Population

Studie MAVORIC Personen mit mindestens einem ...	Mogamulizumab N = 184	Vorinostat N = 186	HR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184	Vorinostat N = 186	HR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾
	Datenschnitt: 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt: 02.03.2019 ⁴⁾		
UE jeglichen Schweregrades						
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	180 (97,8)	185 (99,5)	0,79 [0,64; 0,98] 0,0068	180 (97,8)	185 (99,5)	0,79 [0,64; 0,98] 0,0078
Zensierungen, n (%)	5 (2,7)	1 (0,5)		8 (4,3)	3 (1,6)	
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	0,07 [0,03; 0,27]	0,13 [0,10; 0,17]		0,08 [0,03; 0,27]	0,13 [0,10; 0,17]	
UE des NCI-CTCAE-Grades ≥ 3						
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	84 (45,7)	86 (46,2)	0,64 [0,46; 0,87] 0,0037	86 (46,7)	88 (47,3)	0,63 [0,46; 0,86] 0,0030
Zensierungen, n (%)	106 (57,6)	102 (54,8)		103 (55,4)	100 (54,3)	
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	11,93 [6,53; 20,63]	4,63 [3,53; -]		16,80 [8,87; 20,63]	5,67 [3,53; -]	
SUE						
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	73 (39,7)	46 (24,7)	1,02 [0,70; 1,49] 0,8967	76 (41,3)	48 (25,8)	1,03 [0,71; 1,50] 0,9519
Zensierungen, n (%)	115 (62,5)	140 (75,3)		111 (59,7)	139 (75,5)	
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	19,90 [10,73; n. e.]	n. e.		20,63 [11,70; 37,07]	n. e.	

Studie MAVORIC Personen mit mindestens einem ...	Mogamulizumab N = 184	Vorinostat N = 186	HR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184	Vorinostat N = 186	HR ¹⁾ [95%-KI] p-Wert ²⁾
	Datenschnitt: 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt: 02.03.2019 ⁴⁾		
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte						
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	35 (19,0)	43 (23,1)	0,48 [0,30; 0,76] 0,0031	40 (21,7)	44 (23,7)	0,49 [0,31; 0,77] 0,0021
Zensierungen, n (%)	149 (81,0)	143 (76,9)		144 (77,4)	142 (77,2)	
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	n. e.	n. e.		53,50 [28,03; 61,10]	n. e.	

¹⁾ Post-hoc-Analyse. Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten

²⁾ Post-hoc-Analyse. Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Log-Rank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren

³⁾ Primäre Analyse

⁴⁾ Datenbanksperre

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se

3.5.2 Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades

In Tabelle 20 sind die aufgetretenen UE jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Term abgebildet, die bei mindestens 10 % der Patientinnen oder Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 20: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der beiden Studienarme in der Studie MAVORIC; Safety-Population

Studie MAVORIC MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
	Datenschnitt 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt 02.03.2019 ⁴⁾		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	47 (25,5)	76 (40,9)	0,42 [0,29; 0,61]; < 0,0001	49 (26,6)	77 (41,4)	0,40 [0,28; 0,59]; < 0,0001
Anämie	19 (10,3)	19 (10,2)	0,71 [0,37; 1,37]; 0,4151	21 (11,4)	20 (10,8)	0,69 [0,37; 1,30]; 0,3280
Thrombozytopenie	21 (11,4)	57 (30,6)	0,27 [0,16; 0,45]; < 0,0001	22 (12)	58 (31,2)	0,26 [0,15; 0,43]; < 0,0001
Augenerkrankungen	34 (18,5)	32 (17,2)	0,73 [0,44; 1,20]; 0,2726	38 (20,7)	34 (18,3)	0,67 [0,41; 1,09]; 0,1601
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	93 (50,5)	152 (81,7)	0,24 [0,18; 0,32]; < 0,0001	97 (52,7)	152 (81,7)	0,24 [0,18; 0,32]; < 0,0001
Abdominalschmerz	7 (3,8)	21 (11,3)	0,23 [0,10; 0,56]; 0,0004	9 (4,9)	22 (11,8)	0,22 [0,10; 0,50]; 0,0001
Obstipation	21 (11,4)	34 (18,3)	0,48 [0,28; 0,84]; 0,0036	23 (12,5)	34 (18,3)	0,51 [0,29; 0,87]; 0,0045
Diarrhö	43 (23,4)	115 (61,8)	0,17 [0,12; 0,25]; < 0,0001	48 (26,1)	115 (61,8)	0,17 [0,12; 0,25]; < 0,0001
Übelkeit	28 (15,2)	79 (42,5)	0,22 [0,14; 0,35]; < 0,0001	30 (16,3)	79 (42,5)	0,22 [0,14; 0,35]; < 0,0001

Studie MAVORIC MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
	Datenschnitt 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt 02.03.2019 ⁴⁾		
Erbrechen	11 (6,0)	24 (12,9)	0,38 [0,18; 0,79]; 0,0078	13 (7,1)	24 (12,9)	0,41 [0,21; 0,82]; 0,0076
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	106 (57,6)	126 (67,7)	0,64 [0,49; 0,83]; 0,0005	109 (59,2)	126 (67,7)	0,63 [0,48; 0,82]; 0,0002
Asthenie	10 (5,4)	27 (14,5)	0,31 [0,15; 0,65]; 0,0009	10 (5,4)	28 (15,1)	0,29 [0,14; 0,61]; 0,0003
Fatigue	43 (23,4)	70 (37,6)	0,51 [0,35; 0,75]; 0,0002	44 (23,9)	70 (37,6)	0,51 [0,35; 0,76]; 0,0002
Periphere Ödeme	27 (14,7)	27 (14,5)	0,74 [0,43; 1,29]; 0,3897	28 (15,2)	27 (14,5)	0,72 [0,42; 1,26]; 0,2906
Fieber	31 (16,8)	11 (5,9)	2,32 [1,15; 4,66]; 0,0216	33 (17,9)	12 (6,5)	2,05 [1,04; 4,02]; 0,0632
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	118 (64,1)	93 (50,0)	1,02 [0,78; 1,35]; 0,9329	119 (64,7)	93 (50)	0,97 [0,74; 1,28]; 0,8007
Verletzungen, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	81 (44,0)	28 (15,1)	3,31 [2,14; 5,11]; < 0,0001	82 (44,6)	28 (15,1)	3,31 [2,14; 5,12]; < 0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	61 (33,2)	1 (0,5)	77,33 [10,71; 558,45]; < 0,0001	61 (33,2)	1 (0,5)	77,35 [10,71; 558,6]; < 0,0001
Untersuchungen	65 (35,3)	95 (51,1)	0,40 [0,29; 0,56]; < 0,0001	68 (37)	95 (51,1)	0,39 [0,28; 0,55]; < 0,0001
Kreatinin im Blut erhöht	6 (3,3)	52 (28,0)	0,08 [0,03; 0,18]; < 0,0001	6 (3,3)	52 (28)	0,08 [0,03; 0,19]; < 0,0001

Studie MAVORIC MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
	Datenschnitt 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt 02.03.2019 ⁴⁾		
Thrombozytenzahl vermindert	4 (2,2)	19 (10,2)	0,17 [0,06; 0,50]; 0,0002	4 (2,2)	19 (10,2)	0,16 [0,05; 0,48]; 0,0002
Gewicht erniedrigt	11 (6,0)	33 (17,7)	0,20 [0,10; 0,41]; < 0,0001	11 (6)	33 (17,7)	0,20 [0,10; 0,40]; < 0,0001
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	59 (32,1)	77 (41,4)	0,56 [0,40; 0,79]; 0,0011	62 (33,7)	77 (41,4)	0,55 [0,39; 0,78]; 0,0005
Appetit vermindert	14 (7,6)	46 (24,7)	0,22 [0,12; 0,41]; < 0,0001	16 (8,7)	46 (24,7)	0,24 [0,13; 0,43]; < 0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	67 (36,4)	59 (31,7)	0,78 [0,55; 1,13]; 0,1053	71 (38,6)	59 (31,7)	0,74 [0,52; 1,07]; 0,0578
Muskelspasmen	9 (4,9)	29 (15,6)	0,22 [0,10; 0,48]; < 0,0001	10 (5,4)	29 (15,6)	0,22 [0,10; 0,47]; < 0,0001
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	24 (13,0)	12 (6,5)	1,03 [0,50; 2,11]; 0,8952	27 (14,7)	14 (7,5)	0,90 [0,46; 1,76]; 0,7555
Erkrankungen des Nervensystems	65 (35,3)	101 (54,3)	0,36 [0,26; 0,50]; < 0,0001	70 (38)	101 (54,3)	0,35 [0,25; 0,49]; < 0,0001
Schwindelgefühl	12 (6,5)	19 (10,2)	0,41 [0,19; 0,88]; 0,0255	12 (6,5)	19 (10,2)	0,42 [0,20; 0,88]; 0,0227
Geschmacksstörung	6 (3,3)	54 (29,0)	0,09 [0,04; 0,21]; < 0,0001	8 (4,3)	55 (29,6)	0,10 [0,05; 0,21]; < 0,0001
Kopfschmerz	23 (12,5)	29 (15,6)	0,60 [0,34; 1,05]; 0,0596	25 (13,6)	29 (15,6)	0,59 [0,34; 1,03]; 0,0495

Studie MAVORIC MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
	Datenschnitt 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt 02.03.2019 ⁴⁾		
Psychiatrische Erkrankungen	32 (17,4)	28 (15,1)	0,73 [0,43; 1,24]; 0,4136	33 (17,9)	29 (15,6)	0,68 [0,40; 1,15]; 0,2858
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (12,5)	39 (21,0)	0,35 [0,20; 0,59]; 0,0001	26 (14,1)	39 (21)	0,36 [0,21; 0,61]; 0,0001
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	56 (30,4)	42 (22,6)	0,99 [0,66; 1,49]; 0,9790	60 (32,6)	46 (24,7)	0,91 [0,62; 1,35]; 0,6918
Husten	15 (8,1) ⁵⁾	18 (9,8) ⁵⁾	0,79 [0,39; 1,61]; 0,5331	20 (10,9)	16 (8,6)	0,78 [0,40; 1,54]; 0,3474
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	97 (52,7)	78 (41,9)	0,91 [0,67; 1,23]; 0,6338	101 (54,9)	79 (42,5)	0,93 [0,69; 1,26]; 0,6182
Alopezie	13 (7,1)	36 (19,4)	0,18 [0,09; 0,35]; < 0,0001	14 (7,6)	36 (19,4)	0,17 [0,09; 0,34]; < 0,0001
Medikamentenausschlag	44 (23,9)	1 (0,5)	31,75 [4,36; 231,21]; < 0,0001	46 (25)	2 (1,1)	16,11 [3,89; 66,74]; < 0,0001
Gefäßerkrankungen	29 (15,8)	38 (20,4)	0,56 [0,34; 0,92]; 0,0316	32 (17,4)	39 (21)	0,55 [0,34; 0,89]; 0,0284
Hypertonie	17 (9,2)	25 (13,4)	0,53 [0,28; 1,00]; 0,0581	18 (9,8)	25 (13,4)	0,55 [0,30; 1,02]; 0,0958

¹⁾ Post-hoc-Analyse. Berechnung basierend auf Cox Proportional Hazards Model. Kovariate: Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region

²⁾ Post-hoc-Analyse. Zweiseitig; Berechnung basierend auf stratifizierten Log-Rank-Tests. Stratifizierungsfaktoren: Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region

³⁾ Primäre Analyse

⁴⁾ Datenbanksperr

⁵⁾ Im Mogamulizumab-Arm war die Inzidenz im Preferred Term Husten ≤ 10 %.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

3.5.3 Unerwünschte Ereignisse des Schweregrades ≥ 3

In Tabelle 21 sind UE des Schweregrades ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt, die bei mindestens 5 % der Patientinnen oder Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Tabelle 21: UE des Schweregrades ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in einem der beiden Studienarme in der Studie MAVORIC; Safety-Population

Studie MAVORIC MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
	Datenschnitt 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt 02.03.2019 ⁴⁾		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,6)	18 (9,7)	0,12 [0,04; 0,43]; 0,0002	3 (1,6)	19 (10,2)	0,10 [0,03; 0,36]; 0,0001
Thrombozytopenie	0 (0,0)	13 (7,0)	0,00 [0,00; 0,00]; < 0,0001	0 (0)	13 (7)	0,00 [0,00; n. b.]; < 0,0001
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	4 (2,2)	17 (9,1)	0,17 [0,50; 0,50]; 0,0004	4 (2,2)	17 (9,1)	0,17 [0,06; 0,51]; 0,0003
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (4,3)	17 (9,1)	0,35 [0,15; 0,83]; 0,0206	8 (4,3)	17 (9,1)	0,36 [0,15; 0,84]; 0,0127
Fatigue	3 (1,6)	11 (5,9)	0,21 [0,06; 0,77]; 0,0204	3 (1,6)	11 (5,9)	0,21 [0,06; 0,76]; 0,0132
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	32 (17,4)	19 (10,2)	1,07 [0,60; 1,91]; 0,7261	33 (17,9)	20 (10,8)	1,01 [0,57; 1,79]; 0,6870
Untersuchungen	8 (4,3)	11 (5,9)	0,44 [0,17; 1,14]; 0,0789	10 (5,4)	12 (6,5)	0,45 [0,19; 1,08]; 0,0616
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (7,1)	15 (8,1)	0,65 [0,30; 1,39]; 0,2232	13 (7,1)	16 (8,6)	0,60 [0,28; 1,27]; 0,1737

Studie MAJORIC MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
	Datenschnitt 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt 02.03.2019 ⁴⁾		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (5,4)	9 (4,8)	0,70 [0,28; 1,77]; 0,3793	12 (6,5)	9 (4,8)	0,80 [0,32; 1,95]; 0,4101
Gefäßerkrankungen	12 (6,5)	13 (7,0)	0,65 [0,29; 1,46]; 0,3722	13 (7,1)	13 (7)	0,71 [0,32; 1,56]; 0,6081
Hypertonie	8 (4,3)	12 (6,5)	0,49 [0,20; 1,24]; 0,1447	9 (4,9)	12 (6,5)	0,55 [0,23; 1,35]; 0,2986

¹⁾ *Post-hoc*-Analyse. Berechnung basierend auf Cox Proportional Hazards Model. Kovariate: Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region

²⁾ *Post-hoc*-Analyse. Zweiseitig; Berechnung basierend auf stratifizierten Log-Rank-Tests. Stratifizierungsfaktoren: Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region

³⁾ Primäre Analyse

⁴⁾ Datenbanksperre

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

3.5.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE nach Systemorganklasse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen oder Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, sind in Tabelle 22 abgebildet. Insgesamt traten zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Es wurden in den SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen von mindestens 10 % der Studienteilnehmenden ein TEAE berichtet. Zum Zeitpunkt der Datenbanksperre ergaben sich keine Änderungen.

Tabelle 22: SUE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der beiden Studienarme in der Studie MAVORIC; Safety-Population

Studie MAVORIC MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾	Mogamulizumab N = 184 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ¹⁾ [95%-KI]; p-Wert ²⁾
	Datenschnitt 31.12.2016 ³⁾			Datenschnitt 02.03.2019 ⁴⁾		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (8,2)	8 (4,3)	1,42 [0,76; 2,64]; 0,2829	15 (8,2)	8 (4,3)	1,43 [0,60; 3,43]; 0,5321
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (16,3)	20 (10,8)	0,89 [0,59; 1,34]; 0,6996	31 (16,8)	21 (11,3)	0,85 [0,48; 1,51]; 0,8203

¹⁾ Post-hoc-Analyse. Berechnung basierend auf Cox Proportional Hazards Model. Kovariate: Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region

²⁾ Post-hoc-Analyse. Zweiseitig; Berechnung basierend auf stratifizierten Log-Rank-Tests. Stratifizierungsfaktoren: Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region

³⁾ Primäre Analyse

⁴⁾ Datenbanksperre

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

3.5.5 UE von besonderem Interesse

In den Studienunterlagen erfolgte keine Präspezifizierung der UE von besonderem Interesse. Gemäß den Angaben des EPAR wurden acht TEAE von besonderem Interesse identifiziert, da sie entweder bekanntermaßen mit dem Wirkmechanismus von Mogamulizumab in Verbindung standen oder aus der Auswertung der Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen in Japan ausgewählt wurden. Zu den TEAE von besonderem Interesse gehören: infusionsbedingte Reaktionen, Infektionen, Hautausschlag, Tumorlyse-Syndrom, Stresskardiomyopathie, Myokardinfarkt und akutes Koronarsyndrom, schwere Hautreaktionen, immunbedingte UE und GvHD.

3.6 Subgruppenanalysen

Die im SAP geplanten Subgruppenanalysen für den primären, jedoch nicht patientenrelevanten Endpunkt PFS werden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht)

Für das Dossier wurden Subgruppenergebnisse für den Endpunkt TEAE nach SOC und PT dargestellt. Diese werden in der Nutzenbewertung dargestellt. Nachfolgend werden statistisch signifikante Interaktionen ($p < 0,05$) mit jeweils einem Subgruppenfaktor aufgeführt.

- Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich beim PT Asthenie sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich beim PT Erbrechen zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich beim PT Alopezie sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Geschlecht ergab sich in der SOC Erkrankungen des Nervensystems sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Alter ergab sich beim PT Übelkeit sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Alter ergab sich beim PT Abdominalschmerz im Datenschnitt zur primären Wirksamkeitsanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Region ergab sich in der SOC Untersuchungen sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Krankheitsstadium ergab sich in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowohl im Datenschnitt für die primäre Wirksamkeitsanalyse als auch zum Studienende ein Beleg für eine Effektmodifikation.
- Für den Subgruppenfaktor Beteiligung des Blutes ergab sich beim PT Fieber im Datenschnitt zur primären Wirksamkeitsanalyse ein Beleg für eine Effektmodifikation.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Mogamulizumab

Die vorliegende Bewertung von Mogamulizumab bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben.

Für die Nutzenbewertung liegen Daten der pivotalen Zulassungsstudie MAVORIC (0761-010) vor. Alle eingeschlossenen Patientinnen/Patienten im Mogamulizumab- bzw. im Vorinostat-Arm hatten eine histologisch bestätigte Diagnose von Mycosis fungoides (MF) (56,5 % bzw. 53,2 %) oder Sézary-Syndrom (SS) (43,5 % bzw. 46,8 %) und hatten mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der Studie MAVORIC (0761-010) handelt es sich um eine offene, multizentrische, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie mit zwei Studienarmen. Das Ziel der Studie bestand darin, die Wirksamkeit und Sicherheit von Mogamulizumab im Vergleich zu Vorinostat bei Patientinnen und Patienten mit MF und SS zu untersuchen, die bereits mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten hatten. Das primäre Ziel der Studie war, die Überlegenheit von Mogamulizumab gegenüber Vorinostat hinsichtlich des PFS gemäß der Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals zu zeigen. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1 und war stratifiziert nach Krankheitstyp (MF oder SS) und Krankheitsstadium (IB/II oder III/IV). Insgesamt wurden 372 Personen in die randomisierte Behandlungsphase der Studie eingeschlossen. Kritisch anzumerken ist, dass ein/e Patient/Patientin im Vorinostat-Arm vor der Randomisierung keine systemische Therapie erhalten hatte.

Von den Studienteilnehmenden, die ursprünglich in den Vorinostat-Arm randomisiert wurden, wechselten 136 Personen (73,1 %) während der Studie zu Mogamulizumab. Gründe für den Wechsel in den Mogamulizumab-Arm waren Krankheitsprogression (109 Studienteilnehmende) und Therapieunverträglichkeit (27 Studienteilnehmende). Die Anzahl der Mogamulizumab-Infusionen bei Studienteilnehmenden mit Therapiearmwechsel (Crossover) lag zum Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse am 31.12.2016 zwischen 1 und 94 (bis zu 46 Monate Behandlung).

Bei der Interpretation der Daten ist anzumerken, dass die Studie MAVORIC auf einem offenen Design basierte. Da weder Studienteilnehmende noch das Studienpersonal verblindet waren, ergibt sich auf Studien- und Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotential. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte, mit Ausnahme des Gesamtüberlebens, durch unterschiedliche Einschätzungen in Abhängigkeit der zugewiesenen Studienmedikation zustande kommen.

Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs betrug die mittlere Anzahl der Zyklen während der randomisierten Behandlungsdauer 6,0 im Mogamulizumab-Arm und 3,0 im Vorinostat-Arm. Die mediane Dauer der Exposition war etwa doppelt so lang für Mogamulizumab (170,0 Tage) im Vergleich zu Vorinostat (84,0 Tage). Mehr als 60 % der Patientinnen/Patienten im Mogamulizumab-Arm hatten mindestens 5 Behandlungszyklen eingeleitet und 25 % hatten

mindestens 13 Behandlungszyklen eingeleitet. Bei ungefähr 60 % der Patientinnen/Patienten im Vorinostat-Arm wurden mindestens 3 Behandlungszyklen eingeleitet.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste erwachsene Patientinnen/Patienten mit einer histologisch bestätigten Diagnose von MF oder SS im Stadium IB, II, III oder IV, die vor Einschluss in die Studie bereits mindestens eine systemische Therapie (z. B. Interferon, Denileukin diftitox, Bexaroten, extrakorporale Photopherese (ECP) oder anti-neoplastische Chemotherapie) erhalten hatten. Personen, die nur mit einer Psoralen-unterstützten UVA-Therapie (PUVA) vortherapiert waren, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Studienmedikation

Entsprechend des jeweiligen Behandlungsarms erhielten die Studienteilnehmenden in der randomisierten Behandlungsphase Mogamulizumab als i.v. Infusion oder Vorinostat oral. Die Anwendung von Mogamulizumab erfolgte in Behandlungszyklen von jeweils einem Monat, wobei das Arzneimittel in Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15 und 22 und in den darauffolgenden Zyklen an den Tagen 1 und 15 mit einer Dosierung von 1,0 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde. Vorinostat wurde einmal täglich in einer Dosierung von 400 mg verabreicht, was der Einnahme von vier Kapseln mit jeweils 100 mg Wirkstoff entsprach. Die Behandlung mit Mogamulizumab in der Studie MAVORIC entspricht den Empfehlungen zur Dosierung und Dauer der Behandlung der Zulassung und wurde gemäß den Angaben der Fachinformation bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität verabreicht.

Die Wahl des Komparators Vorinostat in der Studie MAVORIC ist insgesamt kritisch zu sehen. Der Zulassungsantrag von Vorinostat wurde am 13. Februar 2009 vom pU zurückgezogen, da der Nutzen des Wirkstoffes nicht die Risiken überwog. Der Wirkstoff besitzt daher keine europäische Zulassung im Anwendungsgebiet. Vorinostat ist in Deutschland demnach nicht zugelassen. Die Autoren der Studie von Kim et al. 2018 begründen den Einsatz von Vorinostat als Vergleichsmedikament damit, dass es ein von der FDA zugelassenes Standardtherapeutikum für die Behandlung des kutanen T-Zell-Lymphoms mit nachgewiesener Wirksamkeit in allen Kompartimenten ist und dass es nicht für die systemische Erstlinienbehandlung von Mycosis fungoides oder des Sézary-Syndroms eingesetzt wurde, im Gegensatz zu anderen Behandlungsstandards wie Bexaroten. Zudem gaben die Autoren an, dass die Wahl des Komparators die Rekrutierung der Studienteilnehmenden erleichterte. Vorinostat wird in der deutschen S2k-Leitlinie „Kutane Lymphome“ als alternative Therapieoption aufgeführt [7]. Dem stehen zugelassene und von den Leitlinien empfohlene Wirkstoffe gegenüber.

4.3 Mortalität

In der Studie MAVORIC waren zum Datenschnitt der primären Wirksamkeitsanalyse (31.12.2016) 40 (21,5 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm und 47 (25,3 %) Studienteilnehmende im Vorinostat-Arm verstorben. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant. Die mediane Überlebensdauer in Monaten wurde im Mogamulizumab-Arm zum Zeitpunkt der primären Wirksamkeitsanalyse nicht erreicht, im Vorinostat-Arm betrug die mediane Überlebensdauer 43,93 Monate. Nach Datenbanksperrung zum Studienende mit Datenschnitt 02.03.2019 waren 64 (34,4 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm und 67 (36,0 %)

Studienteilnehmende im Vorinostat-Arm verstorben. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die mediane Überlebensdauer betrug zu diesem Datenschnitt gemäß Kaplan-Meier-Schätzer 57,17 Monate im Mogamulizumab-Arm und 58,37 Monate im Vorinostat-Arm.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Bei hohem Verzerrungspotential und unter Annahme eines möglichen Wirksamkeitsvorteils gegenüber Vorinostat liegt ein möglicher unterschätzter Effekt vor. Insgesamt war das Risiko, im Verlauf der Studie MAVORIC zu versterben, in beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

4.4 Morbidität

Daten zur Morbidität wurden mithilfe der Pruritus-NRS, der VAS des EQ-5D und anhand der Symptomdomäne des Skindex-29 erfasst. Die Rücklaufquoten aller drei Erhebungsinstrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline und zum Zeitpunkt des Zyklus 1 akzeptabel. Bei allen drei Erhebungsinstrumenten lagen die Rücklaufquoten ab Zyklus 3 unter 70 %, bedingt dadurch werden die Ergebnisse ab Zyklus 3 nicht mehr als valide eingeschätzt und nicht dargestellt. Zudem waren die Rücklaufquoten ab Zyklus 3 in den Behandlungsarmen sehr unterschiedlich. Ergebnisse für den Zyklus 2 wurden ausschließlich für den Pruritus (NRS) dargestellt. Für die anderen Instrumente hat der pU für den Zyklus 2 keine Daten vorgelegt. Für die eingesetzten Messinstrumente Pruritus-NRS und Symptomdomäne des Skindex-29 liegen keine validierten MID vor. Daher wurden vom pU für das Dossier die Effektstärken für diese beiden Erhebungsinstrumente mit Hedges' g berechnet. Die Auswertungen zur MID der VAS des EQ-5D werden aufgrund der bestehenden Limitationen (siehe Kapitel 3.3) ausschließlich im Anhang dargestellt.

Pruritus (NRS)

Juckreiz erfasst mittels der Pruritus Numerical Rating Scale (NRS) zeigte nach Zyklus 1 der Behandlung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EQ-5D-VAS

Für den allgemeinen Gesundheitszustand, gemessen mittels VAS des EQ-5D, konnten nach Zyklus 1 Werte für 167 (89,87 %) Studienteilnehmende im Mogamulizumab-Arm und 169 (90,86 %) Studienteilnehmende im Kontrollarm berücksichtigt werden. Der Unterschied von 3,5 Punkten [95%-KI -0,37; 7,31] zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Im Rahmen der Studie MAVORIC zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung. Diese Ergebnisse waren robust hinsichtlich unterschiedlicher MID-Grenzen und zeigten weder bei der Anwendung einer MID von 7 bzw. 10 Punkten für eine Verbesserung bzw. Verschlechterung einen Unterschied.

Symptomdomäne des Skindex-29

Die Reduktion der Hautsymptome, gemessen mittels Skindex-29-Symptomdomäne zeigte im Mittel nach Zyklus 1 einen Unterschied von -1,1 Punkten [95%-KI -4,61; 2,41] zwischen den Behandlungsarmen und ist statistisch nicht signifikant.

Zur Einschätzung der klinischen Relevanz der Veränderung während der Behandlungsphase wurde Hedges' g $-0,088$ $[-0,307; 0,131]$ herangezogen, da für den Skindex-29 keine validen MID vorliegen. Im Rahmen der vorliegenden Studie MAVORIC wurde anhand verteilungsbasierter Verfahren eine MID abgeleitet, die jedoch eher theoretischer Natur ist. Die in der Studienpopulation abgeleitete MID wird jedoch als nicht ausreichend valide eingeschätzt. Ein zusätzlicher ankerbasierter Vergleich wird empfohlen, um die Größenordnung der mittels verteilungsbasierter Verfahren bestimmten MID einordnen zu können.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Bei hohem Verzerrungspotential zeigten sich keine Unterschiede beim Juckreiz erfasst mittels der Pruritus Numerical Rating Scale (NRS), in der maximalen Verbesserung der kutanen Erkrankungslast erfasst mittels der Symptomdomäne des Skindex-29 sowie für den allgemeinen Gesundheitszustand, gemessen mittels VAS des EQ-5D. Darüber hinaus zeigen Erhebungen nach Behandlungszyklus 3 unzureichende Rücklaufquoten von weniger als 70 % mit teils gravierenden Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen. Valide Rückschlüsse auf die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes sowie der kutanen Erkrankungslast sind ab Zyklus 3 nicht möglich.

4.5 Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen PRO-Instrumenten ItchyQoL und Skindex-29 sowie mit dem generischen PRO-Instrument FACT-G erhoben. Die Rücklaufquoten aller drei Instrumente bezogen auf die ITT-Population waren zu Baseline und zum Zeitpunkt des Zyklus 1 akzeptabel. Ab Zyklus 3 lagen die Rücklaufquoten unter 70 %, bedingt dadurch werden die Ergebnisse ab Zyklus 3 nicht als valide eingeschätzt und nicht dargestellt. Zudem waren die Rücklaufquoten ab Zyklus 3 in den Behandlungsarmen sehr unterschiedlich. Ergebnisse für den Zyklus 2 wurden vom pU ausschließlich für den ItchyQoL dargestellt.

ItchyQoL

Die mittleren Veränderungen zwischen Baseline und Zyklus 1 bzw. 2 im Score des ItchyQoL waren innerhalb der Studienarme gering. Es konnten weder für den Gesamtscore noch für die einzelnen Domänen signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Skindex-29

Die mittlere gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mittels Skindex-29 verbesserte sich leicht in beiden Studienarmen zwischen Baseline und Zyklus 1. Der Unterschied von $-2,5$ Punkten $[95\%-KI -10,14; -3,19]$ zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch nicht signifikant. Zudem konnten in den Domänen zum Zyklus 1 ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

FACT-G

Die mittlere Veränderung zwischen Baseline und dem Zyklus 1 erfasst mittels FACT-G zeigte für den Gesamtscore einen Unterschied von $3,6$ Punkten $[95\%-KI 1,44; 5,81]$ zwischen den Behandlungsarmen und ist statistisch signifikant zugunsten des Interventionsarmes. Zudem zeigte

sich in der Domäne Körperliches Wohlbefinden ein statistisch signifikanter Unterschied zum Zyklus 1. In allen anderen Domänen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet werden. Für die Zeit von Baseline bis zum Zyklus 1 liegen keine Responderanalysen anhand einer validen MID vor. Das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges' g betrug zum Zyklus 1 für den Gesamtscore 0,386 [0,170; 0,602] und war klinisch nicht relevant. In der Domäne Körperliches Wohlbefinden betrug das 95%-Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertsdifferenz nach Hedges' g zum Zyklus 1 0,464 [0,248; 0,679] und lag damit vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von [-0,2; 0,2]. Das Ergebnis ist klinisch relevant.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bezüglich der krankheitsspezifischen Lebensqualität, gemessen mittels ItchyQoI und Skindex-29, zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential kein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bezüglich der Lebensqualität, gemessen mittels dem generischen PRO-Instrument FACT-G, zeigte sich bei hohem Verzerrungspotential ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Mogamulizumab-Arms für den Gesamtscore und die Domäne Körperliches Wohlbefinden zum Zyklus 1.

4.6 Sicherheit

Zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts am 31. Dezember 2016 betrug die mediane Anzahl von 28 Tageszyklen während der randomisierten Behandlungsperiode 6 (170 Tage) im Mogamulizumab-Arm und 3 (84 Tage) im Vorinostat-Arm. Unerwünschte Ereignisse wurden alle 30 Tage (\pm 7 Tage) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder dem Beginn einer alternativen Therapie erfasst.

Während des randomisierten Behandlungszeitraums trat bei fast allen Patientinnen/Patienten mindestens ein UE auf (97 % im Mogamulizumab-Arm und 99 % im Vorinostat-Arm). Zum Studienende war die Inzidenz der UE von Grad \geq 3 zwischen den beiden Behandlungsarmen ähnlich (46,7 % vs. 47,3 %). Die am häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren Pneumonie, Fieber und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion. Bei der Interpretation der Daten ist zu berücksichtigen, dass bedingt durch die ähnliche Verteilung der Gesamtereignisse in beiden Behandlungsarmen das Effektmaß HR aufgrund des zeitlich schnelleren Eintritts des UE signifikant wurde.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen im Mogamulizumab-Arm waren Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion und Medikamentenausschlag.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Insgesamt sind die Hauptrisiken, die mit der Behandlung mit Mogamulizumab verbunden sind, infusionsbedingte Reaktionen, Medikamentenausschlag und Infektionen – die im Allgemeinen leicht oder mäßig schwerwiegend waren.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) hält die folgenden Maßnahmen für notwendig, um sicherheitsrelevante Fragen anzugehen: Post-Authorisation Safety Study zur Charakterisierung der Sicherheit der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) bei Patientinnen und Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom (CTCL), die mit Mogamulizumab behandelt wurden.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mogamulizumab darf nur durch in der Therapie mit Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides oder Sézary-Syndrom erfahrene Fachärztinnen und -ärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Mogamulizumab ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Mycosis fungoides (MF) oder Sézary-Syndrom (SS), die mindestens eine vorherige systemische Therapie erhalten haben. Die Nutzenbewertung von Mogamulizumab basiert auf der zulassungsbegründenden Studie MAVORIC. Es handelt sich bei der Studie MAVORIC um eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (1:1) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mogamulizumab bei vorbehandelten Erwachsenen mit MF oder SS im Vergleich zu Vorinostat.

Die für die Nutzenbewertung berücksichtigten Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Mogamulizumab ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 23: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie MAVORIC

Endpunkt	Ergebnis Mogamulizumab vs. Vorinostat	Effekt
Mortalität		
Gesamtüberleben ¹⁾ , n (%) Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	64 (34,4) vs. 67 (36,0) 1,10 [0,78;1,55]; 0,58	↔
Morbidität (Baseline bis Zyklus 1)		
Pruritus-NRS ²⁾⁵⁾ , n (%) Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	166 (89,3) vs. 166 (89,3) 0,3 [-0,28; 0,81]; 0,337	↔
EQ-5D-VAS ²⁾⁶⁾ , n (%) Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	167 (89,8) vs. 169 (90,9) 3,5 [-0,37; 7,31]	↔
Symptomdomäne Skindex-29 ⁷⁾ , n (%) Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	156 (83,9) vs. 166 (89,3) -1,1 [-4,61; 2,41]; 0,5385	↔
Lebensqualität (Baseline bis Zyklus 1)		
ItchyQoI ²⁾⁸⁾ , n (%) Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	159 (85,5) vs. 165 (88,7)	
Domäne „Emotion“	-0,1 [-0,24; 0,11]; 0,4461	↔
Domäne „Funktion“	0,1 [-0,07; 0,28]; 0,2476	↔
Domäne „Symptome“	0,1 [-0,08; 0,25]; 0,2980	↔
Gesamtscore	0,0 [-0,12; 0,15]; 0,8296	↔
Skindex-29 ²⁾⁹⁾ , n (%) Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert	156 (83,9) vs. 166 (89,3)	
Domäne „Emotion“ ⁷⁾	-3,7 [-7,39; -0,08]; 0,0455	↔
Domäne „Funktion“ ⁷⁾	-2,4 [-6,04; 1,18]; 0,1864	↔
Gesamtscore ⁷⁾ , MW	-2,5 [-5,65; 0,58]; 0,1103	↔

Endpunkt	Ergebnis		Effekt
	Mogamulizumab vs. Vorinostat		
FACT-G ²⁾¹⁰⁾ , n (%)	164 (88,2) vs. 172 (92,5)		
Mittelwertsdifferenz [95%-KI], p-Wert			
Körperliches Wohlbefinden	2,1 [1,11; 3,07]; < 0,0001		↑
Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden	0,3 [-0,56; 1,26]; 0,4550		↔
Seelisches Wohlbefinden	0,6 [-0,20; 1,36]; 0,1419		↔
Funktionsfähigkeit	0,5 [-0,6; 1,51]; 0,3970		↔
Gesamtscore	3,6 [1,44; 5,81]; 0,0012		↑
Sicherheit			
UE jeglichen Schweregrades ¹⁾ , n (%)	180 (99,5) vs. 185 (99,5)		n. b.
Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,79 [0,64; 0,98]		
UE des NCI-CTCAE Grades ≥ 3 ¹⁾ , n (%)	86 (46,7) vs. 88 (47,3)		↑
Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,63 [0,46; 0,86]; 0,0030		
SUE ¹⁾ , n (%)	76 (41,3) vs. 48 (25,8)		↔
Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	1,03 [0,71; 1,50]; 0,9519		
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ¹⁾ , n (%)	40 (21,5) vs. 44 (23,9)		↑ ¹¹⁾
Hazard Ratio ³⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	0,49 [0,31; 0,77]; 0,0021		

¹⁾ Studienende. Datenschnitt 02.03.2019

²⁾ Primäre Wirksamkeitsanalyse. Datenschnitt 31.12.2016. In die Bewertung konnten die Erhebungen des Zyklus 1 einfließen und bilden die Veränderungen von Baseline bis Zyklus 1 ab. Ab Zyklus 2 lagen die Rücklaufquoten unter 70 %.

³⁾ Hazard Ratio mit zugehörigem 95%-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Regression berechnet. Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region wurden als Kovariaten definiert.

⁴⁾ Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test stratifiziert nach Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region berechnet.

⁵⁾ Die NRS-Skala für die Pruritus-Bewertung verwendet eine nummerierte Skala von 0 bis 10, um den Juckreiz für Pruritus zu messen, wobei 10 den schlimmsten vorstellbaren Juckreiz und 0 keinen Juckreiz anzeigt.

⁶⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand)

⁷⁾ Höhere Scores gehen mit einer stärkeren Hautsymptomatik einher.

⁸⁾ Höhere Werte zeigen einen schlechteren Gesundheitszustand an.

⁹⁾ Ein höherer Scorewert im Gesamtscore spiegelt eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität wider.

¹⁰⁾ Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.

¹¹⁾ Aufgrund von konkurrierenden Ereignissen (Therapieabbruch durch Krankheitsprogress, siehe Tabelle 9) hohe Ergebnisunsicherheit, sodass die Ergebnisse nicht valide interpretierbar sind.

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; EQ-VAS: EuroQoL visual analogue scale; Pruritus-NRS: Pruritus-numerical rating scale; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Augustin M, Wenninger K, Amon U, Schroth MJ, Kuster W, Chren M, et al.** German adaptation of the Skindex-29 questionnaire on quality of life in dermatology: validation and clinical results. *Dermatology* 2004;209(1):14-20.
2. **Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE.** Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage* 2002;24(6):547-561.
3. **Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al.** The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
4. **Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ.** Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol* 1997;133(11):1433-1440.
5. **Demierre MF, Tien A, Miller D.** Health-related quality-of-life assessment in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2005;141(3):325-330.
6. **Desai NS, Poindexter GB, Monthrope YM, Bendeck SE, Swerlick RA, Chen SC.** A pilot quality-of-life instrument for pruritus. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(2):234-244.
7. **Deutsche Krebsgesellschaft (DKG).** Kutane Lymphome: S2k Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 032-027. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-027.html>.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Poteligeo: European public assessment report EMEA/H/C/004232/0000 [online]. 20.09.2018. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 21.07.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/poteligeo-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Brentuximab Vedotin vom 16. April 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Brentuximab Vedotin (neues Anwendungsgebiet: CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)), vom 5. Juli 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 22.03.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5103/2018-07-05_AM-RL-XII_Brentuximab-Vedotin_D-340_TrG.pdf.
11. **Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, Rook AH, Porcu P, Horwitz SM, et al.** Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma

- (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(9):1192-1204.
12. **Kyowa Kirin**. Poteligeo 4 mg/ml: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2019. Berlin. [Zugriff: 20.07.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 13. **Kyowa Kirin Pharmaceutical Development**. Open-Label, multi-center, randomized study of anti-CCR4 monoclonal antibody KW-0761 (Mogamulizumab) versus vorinostat in subjects with previously treated cutaneous T-Cell Lymphoma (MAVORIC); Clinical Study Report 0761-010 [unveröffentlicht]. 2017.
 14. **Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR, et al**. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and sezary syndrome: A consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma, Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2598-2607.
 15. **Pickard AS, Neary MP, Cella D**. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
 16. **Stevens SR, Ke MS, Parry EJ, Mark J, Cooper KD**. Quantifying skin disease burden in mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphomas: the severity-weighted assessment tool (SWAT). *Arch Dermatol* 2002;138(1):42-48.
 17. **Webster K, Odom L, Peterman A, Lent L, Cella D**. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: Validation of version 4 of the Core Questionnaire. *Quality of Life Research* 1999;8(7):604-604.
 18. **Yost KJ, Eton DT**. Combining distribution- and anchor-based approaches to determine minimally important differences: the FACIT experience. *Eval Health Prof* 2005;28(2):172-191.

Anhang

Vollständiges Ansprechen der Haut

Der Endpunkt vollständiges Ansprechen wird als patientenrelevant beurteilt. Trotz mangelnder Validierung des mSWAT werden die Ergebnisse nachfolgend berichtet. Auch in einer vergleichbaren Nutzenbewertung im Verfahren Brentuximab Vedotin (D-340) wurden die Ergebnisse des mSWAT aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und unter Berücksichtigung der Belastung der Patientinnen und Patienten dargestellt [10]. Der Endpunkt vollständiges Ansprechen der Haut wurde nur von wenigen Studienteilnehmenden erreicht. Die mediane Zeit bis zum vollständigen Ansprechen der Haut nach Kaplan-Meier-Schätzer wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Der Unterschied zwischen den Studienarmen ist statistisch nicht signifikant.

Tabelle 24: Ergebnisse für vollständiges Ansprechen der Haut in der Studie MAVORIC; ITT-Population

Studie MAVORIC ¹⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Bewertung des ärztlichen Prüfpersonals		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	8 (4,3)	1 (0,5)
Zensierungen, n (%)	178 (95,7)	185 (99,5)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	n. e.	n. e.
Hazard Ratio [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert ³⁾	4,10 [0,50; 33,44]; 0,1484	
Bewertung des unabhängigen Reviews		
Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 Ereignis, n (%)	8 (4,3)	2 (1,1)
Zensierungen, n (%)	178 (95,7)	184 (98,9)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Mediane Zeit (Monate) bis zum ersten Ereignis, [95%-KI]	n. e.	n. e.
Hazard Ratio [95%-KI]; p-Wert ³⁾	2,38 [0,49; 11,52]; 0,2673	

¹⁾ Datenschnitt: 31.12.2016

²⁾ Post-hoc-Analyse. Basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Kovariate: Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region

³⁾ Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Log-Rank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n. e.: nicht erreicht

Responderanalysen EQ-5D-VAS

Die Ereigniszeitanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung basierend auf einer MID von 10 Punkten (Tabelle 25). Auch bei Anwendung einer MID von 7 Punkten konnten keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden.

Tabelle 25: Responderanalysen der VAS des EQ-5D in der Studie MAVORIC, ITT-Population

EQ-5D-VAS ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Verbesserung um ≥ 10 Punkte		
Patientinnen/Patienten mit Ereignis, n (%)	106 (57,0)	80 (43,01)
Zensierungen, n (%)	78 (41,93)	95 (51,07)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Median [95%-KI] ³⁾	3,2 [2,76; 5,06]	3,6 [2,76; 6,41]
HR ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	1,13 [0,84; 1,52]; 0,5832	
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Patientinnen/Patienten mit Ereignis, n (%)	103 (55,4)	88 (47,3)
Zensierungen, n (%)	75 (40,3)	87 (46,7)
Zensierungsgründe, n (%)	k. A.	k. A.
Median [95%-KI] ³⁾	4,6 [3,25; 6,48]	4,2 [2,76; 5,19]
HR ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	0,86 [0,645; 1,155]; 0,3343	

¹⁾ Werte zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand)

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

³⁾ Kaplan-Meier-Schätzer mit 95%-KI nach Brookmeyer und Crowley unter Verwendung der loglog-Transformation

⁴⁾ Berechnung mittels Cox Proportional Hazard Model. Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region wurden als Kovariaten definiert.

⁵⁾ Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Log-Rank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention-to-treat; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall

Responderanalysen FACT-G

Im Dossier wurden Responderanalysen basierend auf in der Literatur beschriebenen Responderschwellen präsentiert. Die Ergebnissicherheit ist jedoch stark limitiert (siehe Kapitel 2.3.3). Als Responder waren jene Studienteilnehmenden definiert, die ab Baseline eine Verbesserung um die jeweilige Responseschwelle während der Behandlungszeit zeigten. Der pU präsentierte Responderanalysen für Verbesserungen und Verschlechterungen (siehe Tabelle 26).

Tabelle 26: Responderanalysen des FACT-G in der Studie MAVORIC, ITT-Population (Ereigniszeitanalysen)

FACT-G ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Verbesserung MID ≥ 4 Punkte			
Gesamtscore	116 (66,3)	77 (42,8)	1,57 [1,176; 2,099]; 0,0020
Subskala „Körperliches Wohlbefinden“	92 (51,4)	52 (28,7)	1,72 [1,223; 2,423]; 0,0019
Subskala „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“	72 (40,0)	46 (25,4)	1,40 [0,961; 2,026]; 0,0398
Subskala „Seelisches Wohlbefinden“	87 (48,9)	62 (34,3)	1,29 [0,923; 1,796]; 0,2415

FACT-G ¹⁾²⁾	Mogamulizumab N = 186 n (%)	Vorinostat N = 186 n (%)	HR ³⁾ [95%-KI] p-Wert ⁴⁾
Subskala „Funktionsfähigkeit“	98 (55,4)	70 (38,7)	1,27 [0,927; 1,726]; 0,1792
Verschlechterung MID ≥ 10 Punkte			
Gesamtscore	67 (38,3)	73 (40,6)	0,59 [0,421; 0,834]; 0,0066
Subskala „Körperliches Wohlbefinden“	87 (48,6)	95 (52,5)	0,60 [0,446; 0,815]; 0,0019
Subskala „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“	79 (43,9)	78 (43,1)	0,74 [0,539; 1,019]; 0,0674
Subskala „Seelisches Wohlbefinden“	73 (41,0)	73 (40,3)	0,69 [0,498; 0,968]; 0,0451
Subskala „Funktionsfähigkeit“	83 (46,9)	93 (51,4)	0,64 [0,472; 0,868]; 0,0076

¹⁾ Der Bezugszeitraum umfasst die letzten sieben Tage. Zur Auswahl stehen ordinalskalierte Antworten (0 = überhaupt nicht; 1 = ein wenig; 2 = mäßig; 3 = ziemlich; 4 = sehr). Aus den Antworten aller Subskalen ergibt sich der Gesamtscore (0–108), wobei ein höherer Wert eine bessere Lebensqualität abbildet.

²⁾ Datenschnitt: 31.12.2016 (primäre Wirksamkeitsanalyse)

³⁾ Post-hoc-Analyse. Berechnung mittels Cox Proportional Hazards Model mit Behandlung, Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Kovariaten.

⁴⁾ Post-hoc-Analyse. Zweiseitig; Berechnung mittels stratifizierten Log-Rank-Tests mit Krankheitstyp, Krankheitsstadium und Region als Stratifizierungsfaktoren.

Abkürzungen: FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; ITT: Intent-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference.

Die Tabelle 27 zeigt die Rücklaufquoten des FACT-G zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten.

Tabelle 27: Rücklaufquoten des FACT-G in der Studie MAVORIC, ITT-Population

FACT-G	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Domäne „Seelisches Wohlbefinden“		
Baseline, N	184	186
Rücklaufquote, n (%)	180 (97,8)	185 (99,5)
Zyklus 1, N	172	178
Rücklaufquote, n (%)	168 (97,7)	175 (98,3)
Zyklus 3, N	132	105
Rücklaufquote, n (%)	124 (93,9)	99 (94,3)
Zyklus 5, N	104	63
Rücklaufquote, n (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7, N	87	41
Rücklaufquote, n (%)	84 (96,6)	41 (100,0)
Zyklus 9, N	73	30
Rücklaufquote, n (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11, N	52	24
Rücklaufquote, n (%)	49 (94,2)	23 (95,8)

FACT-G	Mogamulizumab N = 186	Vorinostat N = 186
Domäne „Funktionsfähigkeit“		
Baseline, N	184	186
Rücklaufquote, n (%)	179 (97,3)	185 (99,5)
Zyklus 1, N	172	178
Rücklaufquote, n (%)	168 (97,7)	174 (97,8)
Zyklus 3, N	132	105
Rücklaufquote, n (%)	123 (93,2)	99 (94,3)
Zyklus 5, N	104	63
Rücklaufquote, n (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7, N	87	41
Rücklaufquote, n (%)	85 (97,7)	41 (100,0)
Zyklus 9, N	73	30
Rücklaufquote, n (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11, N	52	24
Rücklaufquote, n (%)	49 (94,2)	23 (95,8)
Domäne „Körperliches Wohlbefinden“		
Baseline, N	184	186
Rücklaufquote, n (%)	180 (97,8)	185 (99,5)
Zyklus 1, N	172	178
Rücklaufquote, n (%)	169 (98,3)	173 (97,2)
Zyklus 3, N	132	105
Rücklaufquote, n (%)	124 (93,9)	99 (94,3)
Zyklus 5, N	104	63
Rücklaufquote, n (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7, N	87	41
Rücklaufquote, n (%)	84 (96,6)	41 (100,0)
Zyklus 9, N	73	30
Rücklaufquote, n (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11, N	52	24
Rücklaufquote, n (%)	50 (96,2)	23 (95,8)
Domäne „Soziales Wohlbefinden / Verhältnis zu Familie/Freunden“		
Baseline, N	184	186
Rücklaufquote, n (%)	181 (98,4)	185 (99,5)
Zyklus 1, N	172	178
Rücklaufquote, n (%)	170 (98,8)	173 (97,2)
Zyklus 3, N	132	105
Rücklaufquote, n (%)	124 (93,9)	99 (94,3)
Zyklus 5, N	104	63
Rücklaufquote, n (%)	101 (97,1)	61 (96,8)
Zyklus 7, N	87	41
Rücklaufquote, n (%)	85 (97,7)	41 (100,0)
Zyklus 9, N	73	30
Rücklaufquote, n (%)	69 (94,5)	30 (100,0)
Zyklus 11, N	52	24
Rücklaufquote, n (%)	50 (96,2)	23 (95,8)

Abbildungen

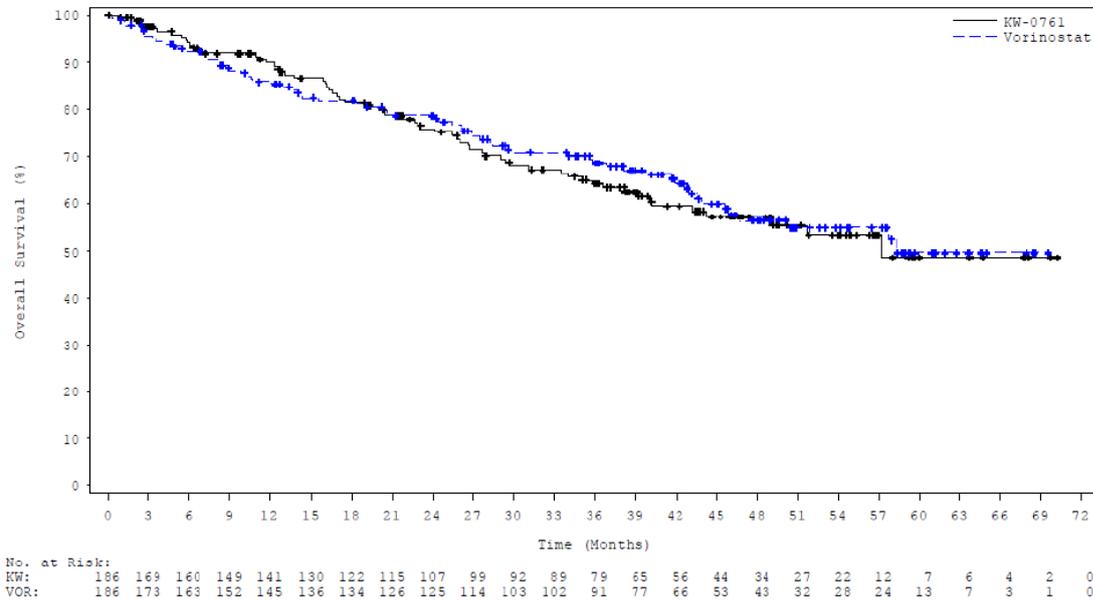


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens in der Studie MAVORIC zum Studienende (Datenbanksperre 02.03.2019; ITT-Set)

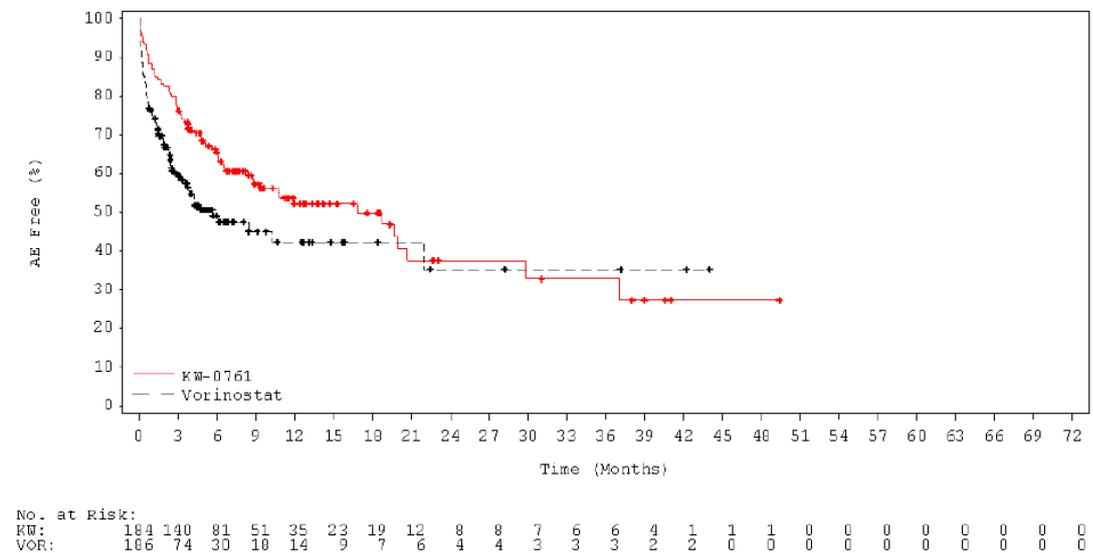
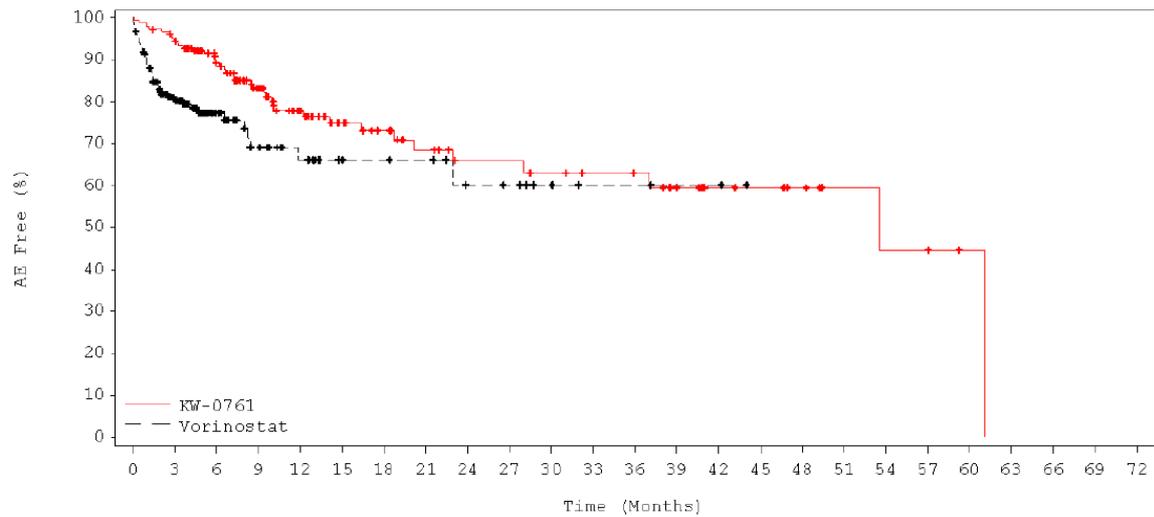


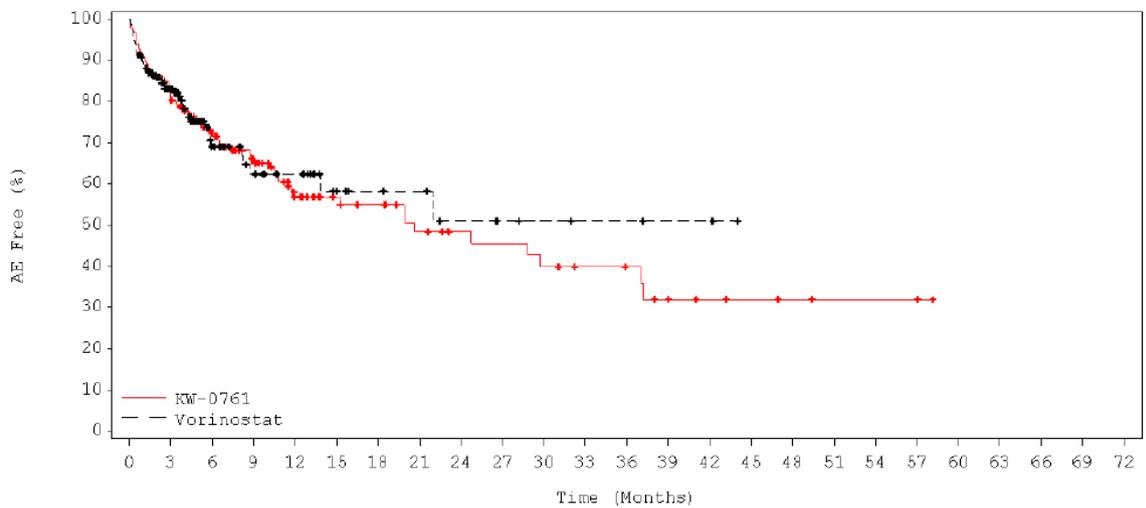
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Studienteilnehmenden mit TEAE des Schweregrads 3, 4 oder 5 in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set)



No. at Risk:

KW:	184	172	115	83	62	44	36	29	23	23	21	19	18	15	10	9	7	4	3	3	1	0	0	0	0
VOR:	186	105	50	29	22	15	14	13	9	8	5	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Studienteilnehmenden mit TEAE, die zum Therapieabbruch führten, in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set)



No. at Risk:

KW:	184	149	92	64	42	31	28	22	17	16	14	11	10	7	5	4	3	2	2	2	0	0	0	0	0
VOR:	186	102	42	27	22	13	10	9	6	5	4	3	3	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Studienteilnehmenden mit schwerwiegenden TEAE in der Studie MAVORIC zum Studienende (Safety-Set)